

# **ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ** **ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ**

## **ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**

**Πανεπιστημιακή Ψυχιατρική Κλινική**  
**Καθηγητής/Διευθυντής: Νικηφόρος Β. Αγγελόπουλος**

## **ΤΙΤΛΟΣ ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ**

**Ορμονικοί και ανοσολογικοί δείκτες καταθλιπτικών γυναικών στην  
κλιμακτήριο**

**ΣΩΚΡΑΤΗΣ ΚΑΡΑΟΥΛΑΝΗΣ**  
**ΨΥΧΙΑΤΡΟΣ**

**ΛΑΡΙΣΑ 2009**

**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ  
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ  
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**

**Πανεπιστημιακή Ψυχιατρική Κλινική  
Καθηγητής/Διευθυντής: Νικηφόρος Β. Αγγελόπουλος**

**ΤΙΤΛΟΣ ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ**

**Ορμονικοί και ανοσολογικοί δείκτες καταθλιπτικών γυναικών στην  
κλιμακτήριο**

**ΣΩΚΡΑΤΗΣ ΚΑΡΑΟΥΛΑΝΗΣ  
ΨΥΧΙΑΤΡΟΣ**

**ΛΑΡΙΣΑ 2009**

## **Η ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ**

**Νικηφόρος Β. Αγγελόπουλος:** Καθηγητής Ψυχιατρικής

**Αλέξανδρος Παπαδημητρίου:** Καθηγητής Νευρολογίας

**Αναστάσιος Γερμενής:** Καθηγητής Ανοσολογίας

## **Η ΕΠΤΑΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ**

**Νικηφόρος Β. Αγγελόπουλος:** Καθηγητής Ψυχιατρικής

**Αλέξανδρος Παπαδημητρίου:** Καθηγητής Νευρολογίας

**Αναστάσιος Γερμενής:** Καθηγητής Ανοσολογίας

**Χατζηγεωργίου Γεώργιος:** Αναπληρωτής Καθηγητής Νευρολογίας

**Δαπόντε Αλέξανδρος:** Επίκουρος Καθηγητής Νευρολογίας

**Μουζάς Οδυσσέας:** Επίκουρος Καθηγητής Ψυχιατρικής

**Μπαργιώτα Αλεξάνδρα:** Λέκτορας Ενδοκρινολογίας

**«Η έγκρισις της διδακτορικής διατριβής υπό της Ιατρικής Σχολής  
του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας δεν υποδηλοί αποδοχήν των γνώμων  
του συγγραφέως»**

(Νόμος 5343/32, αρθρ.202, παρ.2, και Ν. 1268/82, αρθρ.50 παρ.8)

« **Μάκβεθ:** Φύγε. Σώσε τον εαυτό σου από τις μοίρες μου. Οι μοίρες είπαν ότι δεν τον γέννησε γυναίκα εκείνον που θα με σκοτώσει.

**Μακντόφφ:** Κι αυτές οι μοίρες σου, όποιες και να' ναι, δεν σου είπαν ότι το Μακντόφφ δεν τον γέννησε η μάνα του; Της έσκισαν την κοιλιά για να τον βγάλουν.»

Μάκβεθ, Σκηνή VIII, σελ.165

Ουίλλιαμ Σαίξπηρ

Μτφρ: Γιώργος Χειμωνάς

Εκδόσεις Κέδρος

## **ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ**

Θα ήθελα να ευχαριστήσω το δάσκαλό μου Νικηφόρο Αγγελόπουλο για την πολύτιμη καθοδήγηση και συμπαράστασή του στην εκπόνηση της παρούσας διατριβής. Επίσης, καθοριστική υπήρξε η βοήθεια και η ενθάρρυνση του κ. Παπαδημητρίου για την ολοκλήρωση της διατριβής. Ακόμη, θα ήθελα να ευχαριστήσω τον κ. Γερμενή για την απλόχερη βοήθεια και τη διάθεση του εργαστηρίου του. Πολύ σημαντική υπήρξε η βοήθεια της κ.Νασίκα και του κ.Ξηρομερίτη. Τέλος θα ήθελα να ευχαριστήσω τον κ.Αχιλλέα Ριζούλη που με βοήθησε να αρχίσω αυτή τη διατριβή καθώς και τη σύζυγό μου Κατερίνα που διεκπεραίωσε το εργαστηριακό κομμάτι, χωρίς το οποίο δεν θα μπορούσε να ολοκληρωθεί αυτό το διδακτορικό.

## ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ

### Proceedings

1. S.E.Karaoulanis, A.A.Rizoulis, K.A.Rizouli, C.T.Theodoridou, N.V.Angelopoulos. The association between smoking and circulating thyroid antibodies in perimenopausal women. PROCEEDINGS OF THE 13<sup>th</sup> INTERNATIONAL CONGRESS OF ENDOCRINOLOGY RIO 2008

### Αναρτημένες ανακοινώσεις σε Διεθνή Συνέδρια

1. Σ. Καραουλάνης, Α. Ριζούλης, Α. Ξηρομερίτης, Ζ. Νασίκα, Ε. Νταμάνη, Κ.Ριζούλη, Ν. Λιάκος, Α. Καλιαμπός, Α. Παπαδημητρίου, Ν. Αγγελόπουλος (2006). Ο ρόλος του θυρεοειδή στην περιεμμηνοπαυσιακή κατάθλιψη. ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΨΥΧΙΑΤΡΙΚΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ ΑΘΗΝΑ 2006
2. Καραουλάνης Σ.Ε, Ριζούλης Α.Α, Λιάλιος Ε, Νταμάνη Ε, Ριζούλη Κ.Α, Λιάκος Ν, Ξηρομερίτης Α, Νασίκα Ζ, Αγγελόπουλος Ν.Β (2008). Επίδραση των SSRIs σε ορμονικούς δείκτες καταθλιπτικών γυναικών στην κλιμακτήριο. ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΨΥΧΙΑΤΡΙΚΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ ΚΡΗΤΗ 2008
3. Καραουλάνης Σ.Ε, Ριζούλη Κ, Θεοδωρίδου Κ, Λιάλιος Γ, Ριζούλης Α, Αγγελόπουλος Ν.Β (2008). Επίπεδα φλεγμονωδών κυτταροκινών στην περιεμμηνοπαυσιακή κατάθλιψη. ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΨΥΧΙΑΤΡΙΚΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ ΚΡΗΤΗ 2008
4. S.E.Karaoulanis, A.A.Rizoulis, E.Damani, K.A.Rizouli, N.Liakos, A.Xiromeritis, Z.Nasika, A.Papadimitriou, A.Germenis, N.V.Angelopoulos (2008). Smoking causes increased androgen levels in perimenopausal women. EUROPEAN CONGRESS OF ENDOCRINOLOGY BERLIN 2008

5. S.E.Karaoulanis, A.Rizoulis, G.Lialios, E.Damani, K.Rizouli, N.Liakos, A.Xiomeritis, Z.Nasika, N.V.Angelopoulos. Plasma hormone levels in depressed perimenopausal women. 2<sup>nd</sup> EUROPEAN CONGRESS OF THE INTERNATIONAL NEUROPSYCHIATRIC ASSOCIATION ATHENS 2008
6. S.E.Karaoulanis, A.A.Rizoulis, K.A.Rizouli, C.T.Theodoridou, N.V.Angelopoulos. The association between smoking and circulating thyroid antibodies in perimenopausal women. 13<sup>th</sup> INTERNATIONAL CONGRESS OF ENDOCRINOLOGY RIO 2008
7. Sokratis Karaoulanis, Andreas Rizoulis, Georgios A. Lialios, Eleni Damani, Katerina Rizouli, Nikos Liakos, Alexandros Papadimitriou, Nikiforos V. Angelopoulos. The effects of selective serotonin reuptake inhibitors on the thyroid axis in perimenopausal depression. EUROPEAN CONGRESS OF ENDOCRINOLOGY ISTANBUL 2009
8. Sokratis Karaoulanis, Katerina Rizouli, Andreas Rizoulis Georgios Lialios, Katerina Theodoridou, Nikiforos V. Agelopoulos. Association of interleukin-6 with hot flashes in perimenopausal women. EUROPEAN CONGRESS OF ENDOCRINOLOGY ISTANBUL 2009
9. Karaoulanis S, Rizoulis A, Lialios G, Damani E, Liakos N,Christakopoulos C, Angelopoulos N.V. Vasomotor symptoms are associated with depression in perimenopausal women. WORLD CONGRESS OF THE WORLD FEDERATION FOR MENTAL HEALTH ATHENS 2009
10. Karaoulanis S, Rizouli K, Rizouli A, Nikoulis D, Christakopoulos C, Papadimitriou A, Angelopoulos N.V. Acute phase response proteins and perimenopausal depression. WORLD CONGRESS OF THE WORLD FEDERATION FOR MENTAL HEALTH ATHENS 2009

## **Βιογραφικό σημείωμα Σωκράτη Καραουλάνη**

Όνομα πατρός: Ευάγγελος

Οικογενειακή κατάσταση: Έγγαμος με τρία παιδιά

Ημερομηνία γέννησης: 24-05-1974

Τόπος γέννησης: Θεσσαλονίκη

Υπηκοότητα: Ελληνική

Διεύθυνση: Υψηλάντου 1 Τ.Κ 41223

Τηλέφωνο: 2410285998

Πανεπιστημιακές σπουδές: 1999:

Πτυχίο Ιατρικής Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης

Βαθμός: Λίαν Καλώς

Επαγγελματική απασχόληση μετά τη λήψη πτυχίου

24/8/99-23/11/99

Τρίμηνη εκπαίδευση στο Γενικό Νοσοκομείο Λάρισας ( Παθολογία, Χειρουργική, Καρδιολογία)

30/11/99-29/11/00

Εκπλήρωση υποχρεωτικής Ιατρικής Υπηρεσίας Υπαίθρου: Κέντρο Υγείας Αγιάς

Στρατιωτική Θητεία

Βοηθός στην Ψυχιατρική Κλινική του 424 Στρατιωτικού Νοσοκομείου

Θεσσαλονίκης

Ειδικότητα Ψυχιατρικής

15/5/02-14/8/2002



Ειδικευόμενος ιατρός στην Παθολογική Κλινική του Ψυχιατρικού Νοσοκομείου  
Θεσσαλονίκης

Διευθυντής: Κ.Χατζημαρούλης

13/1/2003-12/1/2004

Ειδικευόμενος ιατρός στη Νευρολογική Κλινική του Τζάνειου Νοσοκομείου Πειραιά

Διευθυντής: Ι. Καλοφωλιάς

16/7/2004-18/6/2006

Ειδικευόμενος ιατρός στην Ψυχιατρική Κλινική του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου  
Λάρισας

Διευθυντής: Ν. Αγγελόπουλος

11/6/2007-29/8/2008

Ειδικευόμενος ιατρός στην Α Πανεπιστημιακή Ψυχιατρική Κλινική Α.Π.Θ στο  
νοσοκομείο Παπαγεωργίου

Διευθυντής: Κ.Φωκάς

Ειδικός Ψυχίατρος

22/12/08...

Επικουρικός ιατρός στην Ψυχιατρική Κλινική του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου  
Λάρισας

Διευθυντής: Ν. Αγγελόπουλος

Ερευνητικό έργο

Ανακοινώσεις σε συνέδρια

1. Σ. Καραουλάνης, Α. Ριζούλης, Α. Ξηρομερίτης, Ζ. Νασίκα, Ε. Νταμάνη, Κ.Ριζούλη, Ν. Λιάκος, Α. Καλιαμπός, Α. Παπαδημητρίου, Ν. Αγγελόπουλος (2006). Ο ρόλος του θυρεοειδή στην περιεμμηνοπαυσιακή κατάθλιψη. ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΨΥΧΙΑΤΡΙΚΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ ΑΘΗΝΑ 2006
2. Καραουλάνης Σ.Ε, Ριζούλης Α.Α, Λιάλιος Ε, Νταμάνη Ε, Ριζούλη Κ.Α, Λιάκος Ν, Ξηρομερίτης Α, Νασίκα Ζ, Αγγελόπουλος Ν.Β (2008). Επίδραση των SSRIs σε ορμονικούς δείκτες καταθλιπτικών γυναικών στην κλιμακτήριο. ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΨΥΧΙΑΤΡΙΚΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ ΚΡΗΤΗ 2008
3. Καραουλάνης Σ.Ε, Ριζούλη Κ, Θεοδωρίδου Κ, Λιάλιος Γ, Ριζούλης Α, Αγγελόπουλος Ν.Β (2008). Επίπεδα φλεγμονωδών κυτταροκινών στην περιεμμηνοπαυσιακή κατάθλιψη. ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΨΥΧΙΑΤΡΙΚΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ ΚΡΗΤΗ 2008

4. S.E.Karaoulanis, A.A.Rizoulis, E.Ntamani, K.A.Rizouli, N. Liakos, A.Xiomeritis, Z. Nasika, A.Papadimitriou, A. Germenis, N.V.Angelopoulos (2008). Smoking causes increased androgen levels in perimenopausal women. EUROPEAN CONGRESS OF ENDOCRINOLOGY BERLIN 2008
  
5. O.D.Mouzas, S.E.Karaoulanis, N.V.Angelopoulos. Thalamic lesion and bipolar disorder: a case report. 1<sup>st</sup> EASTERN EUROPEAN CONGRESS OF PSYCHIATRY, THESSALONIKI 2007
  
6. Βασιλειάδης Θ, Ανδρέου Χ, Μποζίκας Β, Συγγελάκης Μ, Καραουλάνης Σ, Φωκάς Κ. Επιληπτική κρίση σχετιζόμενη με συγχορήγηση χλωριμπραμίνης και ολανζαπίνης. ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΨΥΧΙΑΤΡΙΚΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ ΚΡΗΤΗ 2008
  
7. S.E.Karaoulanis, A.Rizoulis, G.Lialios, E.Damani, K.Rizouli, N.Liakos, A.Xiomeritis, Z.Nasika, N.V.Angelopoulos. Plasma hormone levels in depressed perimenopausal women. 2<sup>nd</sup> EUROPEAN CONGRESS OF THE INTERNATIONAL NEUROPSYCHIATRIC ASSOCIATION ATHENS 2008
  
8. S.E.Karaoulanis, A.A.Rizoulis, K.A.Rizouli, C.T.Theodoridou, N.V.Angelopoulos. The association between smoking and circulating thyroid antibodies in perimenopausal women. 13<sup>th</sup> INTERNATIONAL CONGRESS OF ENDOCRINOLOGY RIO 2008
  
9. S.E.Karaoulanis, M.Syngelakis, M.Sion, K.Fokas. Rhabdomyolysis after lamotrigine overdose: a case report. 2<sup>nd</sup> EUROPEAN CONGRESS OF THE INTERNATIONAL NEUROPSYCHIATRIC ASSOCIATION ATHENS 2008
  
10. Sokratis Karaoulanis, Andreas Rizoulis, Georgios A. Lialios, Eleni Damani, Katerina Rizouli, Nikos Liakos, Alexandros Papadimitriou, Nikiforos V. Angelopoulos. The effects of selective serotonin reuptake inhibitors on the thyroid axis in perimenopausal depression. EUROPEAN CONGRESS OF ENDOCRINOLOGY ISTANBUL 2009

11. Sokratis Karaoulanis, Katerina Rizouli, Andreas Rizoulis Georgios Lialios, Katerina Theodoridou, Nikiforos V. Agelopoulos. Association of interleukin-6 with hot flashes in perimenopausal women. EUROPEAN CONGRESS OF ENDOCRINOLOGY ISTANBUL 2009
12. Karaoulanis S, Rizoulis A, Lialios G, Damani E, Liakos N, Christakopoulos C, Angelopoulos N.V. Vasomotor symptoms are associated with depression in perimenopausal women. WORLD CONGRESS OF THE WORLD FEDERATION FOR MENTAL HEALTH ATHENS 2009
13. Karaoulanis S, Rizouli K, Rizouli A, Nikoulis D, Christakopoulos C, Papadimitriou A, Angelopoulos N.V. Acute phase response proteins and perimenopausal depression. WORLD CONGRESS OF THE WORLD FEDERATION FOR MENTAL HEALTH ATHENS 2009

Συμμετοχή στη διεθνή μελέτη Rubicon που διεξήγαγε η φαρμακευτική εταιρία Sanofi-Aventis

## ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Μέλη τριμελούς συμβουλευτικής επιτροπής.....	3
Ευχαριστίες.....	5
Ανακοινώσεις.....	6
Βιογραφικό σημείωμα.....	8
Περιεχόμενα.....	12
Πρόλογος.....	15

### ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1 <sup>ο</sup> κεφάλαιο: Τι είναι εμμηνόπαυση.....	18
Βιολογία της εμμηνόπαυσης.....	18
Περιεμμηνόπαυση.....	19
2 <sup>ο</sup> κεφάλαιο: Εμμηνόπαυση και κατάθλιψη.....	22
Παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση κατάθλιψης στην εμμηνόπαυση.....	25
3 <sup>ο</sup> κεφάλαιο: Ορμονικοί δείκτες και περιεμμηνοπαυσιακή κατάθλιψη..	33
Οιστρογόνα και εγκέφαλος.....	36
Προγεσταγόνα και εγκέφαλος.....	39
Ανδρογόνα και εγκέφαλος.....	40
Ορμονικοί δείκτες καταθλιπτικών περιεμμηνοπαυσιακών γυναικών.....	42
Ο ρόλος του θυρεοειδή στην περιεμμηνοπαυσιακή κατάθλιψη.....	46
4 <sup>ο</sup> κεφάλαιο: Ο ρόλος των εξάψεων στην περιεμμηνοπαυσιακή κατάθλιψη.....	53
Γενικά.....	53
Αντιμετώπιση των εξάψεων.....	55
5 <sup>ο</sup> κεφάλαιο: Αντιμετώπιση της περιεμμηνοπαυσιακής κατάθλιψης	61
6 <sup>ο</sup> κεφάλαιο: Ανοσολογικοί δείκτες και περιεμμηνοπαυσιακή κατάθλιψη.....	63
Σχέση μείζονας κατάθλιψης με το ανοσοποιητικό σύστημα.....	63

	Συμπεριφορά αθένειας και κατάθλιψη.....	64
	Οξειδωτικό και νιτρικό στρες .....	66
	Επίδραση του στρες στο ανοσοποιητικό σύστημα και στην κατάθλιψη.....	68
	Παθήσεις που σχετίζονται με κυτταροκίνες και κατάθλιψη.....	73
	Ο ρόλος των ω3 λιπαρών οξέων στη φλεγμονώδη παθοφυσιολογία της κατάθλιψης.....	74
	Επίδραση των φλεγμονωδών κυτταροκινών στο μεταβολισμό νευροδιαβιβαστών.....	76
	Επίδραση των κυτταροκινών στη νευροεκφύλιση και στη νευρογένεση.....	79
7 <sup>ο</sup> κεφάλαιο:	Επίδραση των αντικαταθλιπτικών στις κυτταροκίνες.....	82

### ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΥΛΙΚΟ.....	85
1. Ασθενείς.....	85
2. Μάρτυρες.....	86
ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ ΕΡΕΥΝΑΣ.....	87
Στάδια έρευνας.....	87
1. Διάγνωση περιεμμηνόπαυσης.....	88
2. Διάγνωση κατάθλιψης .....	88
3. Καταγραφή φαρμακευτικής αγωγής	90
4. Ψυχομετρική προσέγγιση.....	91
5. Συλλογή δειγμάτων αίματος.....	93
6. Μέτρηση ορμονικών και ανοσολογικών δεικτών...	94
7. Στατιστική ανάλυση.....	97
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....	98
Συζήτηση.....	132
Περίληψη.....	137

Abstract.....	139
Βιβλιογραφία.....	141

## ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η εμμηνόπαυση αποτελεί ένα σημαντικό σταθμό στη ζωή των γυναικών που συνοδεύεται από σημαντικές μεταβολές στη λειτουργία του σώματος. Η περίοδος πριν από την εμμηνόπαυση ονομάζεται κλιμακτήριος ή περιεμμηνόπαυση και χαρακτηρίζεται από διαταραχές της εμμήνου ρύσεως, χωρίς να υπάρχει απουσία εμμήνου ρύσεως πάνω από 12 μήνες.

Κύριο χαρακτηριστικό της περιεμμηνοπαυσιακής περιόδου είναι οι ορμονικές μεταβολές. Έντονες ορμονικές μεταβολές παρουσιάζονται επίσης και στην περίοδο της λοχείας. Χαρακτηριστικό είναι ότι και οι δύο αυτές φάσεις της ζωής της γυναίκας χαρακτηρίζονται από την εμφάνιση κατάθλιψης, η οποία στην περίοδο της κλιμακτηρίου ονομάζεται περιεμμηνοπαυσιακή κατάθλιψη, ενώ στην περίοδο της λοχείας ονομάζεται επιλόχειος κατάθλιψη.

Έχουν γίνει μελέτες που πραγματεύονται την επίδραση ορμονικών δεικτών στην εμφάνιση περιεμμηνοπαυσιακής κατάθλιψης. Όμως, τα μέχρι στιγμής ερευνητικά δεδομένα εμφανίζουν αντικρουόμενα αποτελέσματα και δεν έχει τεκμηριωθεί η υπόθεση ότι η περιεμμηνοπαυσιακή κατάθλιψη οφείλεται σε μεταβολή ορμονικών δεικτών.

Η επίδραση του ενδοκρινικού συστήματος στο Κεντρικό Νευρικό Σύστημα και στην εμφάνιση ψυχικών διαταραχών αποτελεί αντικείμενο μελέτης της Ψυχονευροενδοκρινολογίας. Πρόσφατα, εμφανίζει μεγάλη ανάπτυξη και ο τομέας της Ψυχονευροανοσολογίας, ο οποίος, αντίστοιχα, μελετά την επίδραση του ανοσιακού συστήματος στο Κεντρικό Νευρικό Σύστημα και στην εμφάνιση ψυχικών διαταραχών. Ένα από τα αντικείμενα μελέτης της Ψυχονευροανοσολογίας είναι και ο ρόλος της φλεγμονής στην καταθλιπτική διαταραχή. Η έρευνα στον τομέα αυτό πραγματοποιείται, κυρίως, με τη μελέτη ανοσιακών δεικτών στην κατάθλιψη.

Παρά τη μεγάλη πρόοδο που έχει πραγματοποιηθεί προς την κατεύθυνση της διερεύνησης των ανοσιακών μεταβολών που συνοδεύουν την κατάθλιψη, υπάρχουν ελάχιστα ερευνητικά δεδομένα σχετικά με την περιεμμηνοπαυσιακή κατάθλιψη, με αποτέλεσμα να μην είναι γνωστή η επίδραση του ανοσιακού συστήματος στην εμφάνιση αυτού του συγκεκριμένου τύπου κατάθλιψης.

Σκοπός της συγκεκριμένης μελέτης είναι να διερευνηθούν οι ορμονικές και ανοσιακές μεταβολές που εμφανίζονται στην περιεμμηνοπαυσιακή κατάθλιψη. Η

παρούσα μελέτη προσπαθεί να δώσει απαντήσεις κατά πόσο στις γυναίκες που βρίσκονται στην κλιμακτήριο η εμφάνιση κατάθλιψης οφείλεται στις ορμονικές μεταβολές που χαρακτηρίζουν την περίοδο αυτή και κατά πόσο οι μεταβολές του ανοσιακού συστήματος, μέσω της ενεργοποίησης της διεργασίας της φλεγμονής, επιδρούν στην εμφάνιση περιεμμηνοπαυσιακής κατάθλιψης.



## **ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

## 1<sup>ο</sup> κεφάλαιο

### Τι είναι εμμηνόπαυση

Οι ειδικοί συμφωνούν ότι μια γυναίκα έχει μπει στην εμμηνόπαυση αν δεν έχει εμμηνορρυσία για 12 συνεχείς μήνες, χωρίς να υπάρχει κάποια υποκείμενη ιατρική διαταραχή που να προκαλεί τη διακοπή της. Στις δυτικές κοινωνίες οι γυναίκες γενικά αναμένεται να έχουν την τελευταία εμμηνορρυσία περίπου στην ηλικία των 51 ετών. Στις καπνίστριες η περίοδος μπορεί να σταματήσει ένα ή δύο χρόνια νωρίτερα (1). Ωστόσο η ηλικία εμφάνισής της ποικίλλει ευρέως. Υπάρχουν γυναίκες που μπήκαν στην εμμηνόπαυση στην ηλικία των 30 ετών και άλλες που δεν την παρουσίασαν παρά μόνο στα 60 τους έτη.

Πρόωρη εμμηνόπαυση είναι αυτή που συμβαίνει πριν την ηλικία των 40 ετών και είναι αποτέλεσμα χημειοθεραπείας, ακτινοθεραπείας ή πρόωρης έκπτωσης της ωοθηκικής λειτουργίας, η οποία ενίοτε παρουσιάζει οικογενή μορφή. Χειρουργική εμμηνόπαυση είναι αυτή που συμβαίνει με την αφαίρεση των ωοθηκών, της μήτρας ή και των δύο και μπορεί να συμβεί σε οποιαδήποτε ηλικία.

### Βιολογία της εμμηνόπαυσης

Κατά τη γέννηση οι ωοθήκες έχουν 1-2 εκατομμύρια ωοθυλάκια που περιέχουν ωάρια. Με την πάροδο του χρόνου ο αριθμός τους ελαττώνεται σταθερά λόγω ωορρηξίας ή εκφυλισμού τους. Όταν εξαντληθεί το απόθεμα των ωοθυλακίων οι ωοθήκες παύουν να παράγουν τις ορμόνες οιστρογόνα και προγεστερόνη, με τις οποίες ρυθμιζόταν η εμμηνορρυσία στη διάρκεια των ετών. Στο χρονικό διάστημα που προηγείται της εμμηνόπαυσης η ωορρηξία και η παραγωγή οιστρογόνων γίνονται ασταθείς με αποτέλεσμα ακανόνιστες περιόδους. Κατά το ίδιο χρονικό διάστημα, η ωοθυλακιοτρόπος ορμόνη ( FSH ) η οποία πυροδοτεί την παραγωγή οιστρογόνων στις ωοθήκες κατά τη διάρκεια της αναπαραγωγικής ηλικίας, δρα ως ένα είδος πρώιμου προειδοποιητικού σήματος όταν τα επίπεδα των οιστρογόνων πέσουν περισσότερο του συνήθους.

Όταν τα επίπεδα των οιστρογόνων ελαττώνονται, η FSH αυξάνεται, προσπαθώντας να διεγείρει τις ωοθήκες για παραγωγή περισσότερων οιστρογόνων ώστε να διατηρηθεί ο εμμηνορρυσιακός κύκλος. Η FSH μπορεί να είναι ένας δείκτης

ότι η μετάβαση προς την εμμηνόπαυση έχει αρχίσει. Άλλα σημεία της εμμηνόπαυσης είναι τα σωματικά συμπτώματα που προκαλούνται από τη διακύμανση των επιπέδων των οιστρογόνων, περιλαμβανομένων των εξάψεων, της αϋπνίας κλπ.

Μπορεί κανείς να θεωρήσει τα οιστρογόνα σχεδόν αποκλειστικά γυναικείες ορμόνες εξαιτίας του σημαντικού τους ρόλου στην εμμηνορρυσία και στην αναπαραγωγή. Εν τούτοις οι δράσεις τους δεν περιορίζονται μόνο στο αναπαραγωγικό σύστημα. Υποδοχείς οιστρογόνων έχουν βρεθεί σε κύτταρα του ήπατος, του πεπτικού συστήματος, της ουροποιητικής οδού, των αιμοφόρων αγγείων, των οστών, του δέρματος και του κεντρικού νευρικού συστήματος. Ως εκ τούτου τα οιστρογόνα παίζουν ρόλο στον καθορισμό της σύνθεσης των λιπιδίων στο αίμα, στην πυκνότητα των οστών, στη ρύθμιση της θερμοκρασίας του σώματος, στην ικανότητα ανάκλησης πληροφοριών από τη μνήμη και στην ελαστικότητα του δέρματος και των αρτηριών. Η ελάττωση των οιστρογόνων που συμβαίνει κατά την εμμηνόπαυση θέτει τις γυναίκες σε αυξημένο κίνδυνο για χρόνια πάθηση που αφορά τους ιστούς και τα όργανα που προαναφέρθηκαν.

## **Περιεμμηνόπαυση**

Τα οιστρογόνα δεν εξαφανίζονται απότομα. Αν και οι γυναίκες δεν μπαίνουν στην εμμηνόπαυση παρά στην ηλικία των 51 ετών περίπου, οι επιδράσεις της ελάττωσης των επιπέδων των οιστρογόνων μπορεί να είναι αξιοσημείωτες ακόμη και από την ηλικία των 35 ετών, με τη μορφή της υπογονιμότητας και της ακανόνιστης εμμηνορρυσίας. Αυτή η περίοδος των πρώιμων συμπτωμάτων που προκαλούνται από ορμονικές αλλαγές που σχετίζονται με τη γήρανση των ωοθηκών είναι γνωστή ως περιεμμηνόπαυση ή μετάβαση προς την εμμηνόπαυση. Η περιεμμηνόπαυση ποικίλλει ευρέως από γυναίκα σε γυναίκα. Μπορεί να διαρκέσει από λίγους μήνες έως αρκετά χρόνια. Τα συμπτώματα μπορεί να είναι ήπια ή σοβαρά. Μικρό ποσοστό των γυναικών δεν παρουσιάζει καθόλου συμπτώματα. Το πρωιμότερο σημείο περιεμμηνόπαυσης μπορεί να είναι η ελάττωση της γονιμότητας και στις γυναίκες που σχεδιάζουν εγκυμοσύνη αυτό μπορεί να αποτελέσει μεγάλο πρόβλημα. Ακόμα και σε εκείνες που δεν σχεδιάζουν μια εγκυμοσύνη, τα πρώιμα συμπτώματα της εμμηνόπαυσης, όπως η ακανόνιστη εμμηνορρυσία ή οι εξάψεις πριν την ηλικία των 50 ετών μπορεί να είναι ενοχλητικά.

Πώς μπορούμε να ξέρουμε αν η ακανόνιστη περίοδος, οι εξάψεις ή η αϋπνία οφείλονται στην περιεμμηνόπαυση ή σε κάποια ιατρική πάθηση. Επί του παρόντος δεν υπάρχει αξιόπιστη δοκιμασία που να μπορεί να βεβαιώσει την είσοδο στην περιεμμηνοπαυσιακή περίοδο. Ο γιατρός μπορεί να μετρήσει τα επίπεδα της FSH για να δει αν είναι αυξημένα. Στη διάρκεια της περιεμμηνόπαυσης όμως, τόσο τα επίπεδα των οιστρογόνων όσο και της FSH αυξάνονται και ελαττώνονται ακανόνιστα. Ωστόσο η μέτρια αύξηση των επιπέδων της FSH κατά την τρίτη ημέρα του κύκλου έχει δείχθει ότι συσχετίζεται με ελαττωμένη γονιμότητα – ένας προάγγελος της εμμηνόπαυσης.

Τα συμπτώματα της περιεμμηνόπαυσης είναι η ακανόνιστη εμμηνορρυσία, η ευερεθιστότητα, η ελάττωση της γονιμότητας, τα προβλήματα μνήμης και συγκέντρωσης, η αύξηση της περιφέρειας των γοφών, τα αγγειοκινητικά φαινόμενα (εξάψεις), η ξηρότητα του κόλπου, το αίσθημα παλμών, η ξηρότητα δέρματος και τριχών, η αϋπνία και οι διαταραχές του ύπνου, η λέπτυνση των τριχών, οι μεταβολές της διάθεσης και η ελαττωμένη διάθεση για σεξουαλική δραστηριότητα, η ευαισθησία των μαστών, οι ημικρανίες και η προεμμηνορρυσιακή δυσφορία. Η παρουσία και η βαρύτητα των παραπάνω συμπτωμάτων είναι διαφορετικές για κάθε γυναίκα (2).

Πολλές γυναίκες εμφανίζουν συμπτώματα κατά την περιεμμηνοπαυσιακή περίοδο. Γυναίκες ηλικίας 35-55 ετών (μ.ο 41,1) παρακολούθηθηκαν για τρία συνεχόμενα χρόνια στη μελέτη Seattle Midlife Womens Health Study. Τα αγγειοκινητικά φαινόμενα εμφάνισαν ύφεση με την πάροδο του χρόνου, αντανakλώντας με τον τρόπο αυτό την πτώση των οιστρογόνων. Το δυσφορικό συναίσθημα, που περιλαμβάνει ευερεθιστότητα, νευρικότητα και ευμεταβλητότητα της διάθεσης ήταν σταθερό δείχνοντας έτσι τη χρόνια καταπόνηση από άγχος, υπερβολική εργασία, προβλήματα σχέσεων που έχουν συσσωρευτεί κατά τη διάρκεια της ζωής της γυναίκας. Τα νευρομυϊκά συμπτώματα όπως η οσφυαλγία, η αρθραλγία και η αϋπνία ήταν επίσης σταθερά στη διάρκεια της τριετίας ως απόρροια της χρόνιας καταπόνησης της γυναίκας. Τα σωματικά συμπτώματα, όπως η ναυτία, η κεφαλαλγία και η ζάλη δεν ήταν σταθερά αλλά επηρεάζονταν σημαντικά από παροδικούς παράγοντες όπως οι ιώσεις και η γαστρίτιδα (3).

Από τα παραπάνω συμπτώματα της περιεμμηνόπαυσης, αυτά που σχετίζονται με ορμονικές μεταβολές είναι τα αγγειοκινητικά, η ξηρότητα του κόλπου, και η ευαισθησία των μαστών. Οι εξάψεις, οι νυκτερινοί ιδρώτες και η ξηρότητα του

κόλπου αυξάνονται, ενώ η ευαισθησία των μαστών ελαττώνεται παράλληλα με την πτώση της οιστραδιόλης και την αύξηση της FSH. (4)

## 2ο κεφάλαιο

### Εμμηνόπαυση και κατάθλιψη

Για πολλά χρόνια η Ιατρική δεχόταν ότι οι περισσότερες εμμηνοπαυσιακές γυναίκες προσβάλλονται από μία ιδιαίτερη μορφή κατάθλιψης, η οποία είχε ιδιαίτερη αιτιολογία, συμπτωματολογία και πρόγνωση και ονομαζόταν υποστροφική μελαγχολία ή εμμηνοπαυσιακή κατάθλιψη. (5). Όμως έρευνες που έγιναν στη δεκαετία του εβδομήντα δεν έδειξαν να έχει κάποια ιδιαίτερα χαρακτηριστικά η κατάθλιψη στην εμμηνόπαυση σε σχέση με τις υπόλοιπες περιόδους της ζωής της γυναίκας (6,7). Έτσι ο όρος υποστροφική μελαγχολία απαλείφτηκε από την κατάταξη ICD. Βέβαια, δεν μπορεί να αμφισβητηθεί το γεγονός ότι πολλές γυναίκες που επισκέπτονται κλινικές εμμηνόπαυσης παραπονούνται για ψυχολογικά προβλήματα (8,9). Συγκεκριμένα παρατηρείται μια έξαρση της συχνότητας της διπολικής διαταραχής, καθώς και μία αύξηση της σχιζοφρενικής ψύχωσης κατά τη διάρκεια της περιεμμηνόπαυσης. Ο κύριος όγκος της έρευνας έχει στραφεί προς τη μονοπολική κατάθλιψη με κύριο χαρακτηριστικό την ανεύρεση μιας ευαλωτότητας προς την εμφάνιση κατάθλιψης κατά τη διάρκεια της κλιμακτηρίου (10)

Κατ' αρχάς η έρευνα στον τομέα αυτό προσπάθησε να διευκρινίσει σε ποια ακριβώς φάση της διαδικασίας της εμμηνόπαυσης (προεμμηνόπαυση, περιεμμηνόπαυση, εμμηνόπαυση) η γυναίκα εμφανίζει ψυχικές διαταραχές. Οι περισσότερες μελέτες δείχνουν ότι η περιεμμηνοπαυσιακή περίοδος (συνήθως μεταξύ 45 και 50 ετών) είναι αυτή που βαρύνεται με τα υψηλότερα ποσοστά ψυχοπαθολογίας (11,12). Ειδικότερα, η χρονική περίοδος αμέσως πριν από τη διακοπή της εμμηνου ρύσεως φαίνεται ότι είναι η πιο επιβαρημένη (13). Στη μεγαλύτερη μελέτη που έχει γίνει ως σήμερα [the Study of Women's Health Across the Nation (SWAN)] βρέθηκε ότι οι γυναίκες που βρίσκονται στην κλιμακτήριο και στα πρώτα χρόνια της εμμηνόπαυσης έχουν υψηλότερα ποσοστά διαταραχών διάθεσης από ότι οι προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες (14). Οι διαταραχές της διάθεσης αφορούν κάποια ευερεθιστότητα, νευρικότητα και συχνή εναλλαγή, όχι όμως μελαγχολία (15). Επίσης, πρόσφατη μελέτη έδειξε ότι οι περιεμμηνοπαυσιακές γυναίκες εμφανίζουν σε υψηλότερο ποσοστό κατάθλιψη από ότι οι γυναίκες που βρίσκονται στην εμμηνόπαυση (16). Ακόμη, το 2004 οι Schimdt et al παρακολούθησαν 29 γυναίκες, που είχαν κανονική έμμηνο ρύση, μέχρι να εμφανίσουν 6 μήνες αμηνόρροιας. Το συμπέρασμά τους ήταν ότι οι

περιεμμηνοπαυσιακές γυναίκες είχαν 14 φορές υψηλότερα ποσοστά κατάθλιψης από ότι οι προεμμηνοπαυσιακές (17). Μία πολύ σημαντική μελέτη είναι η Massachusetts Women's Health Study, οποία έδειξε ότι από όλη τη διαδικασία της εμμηνόπαυσης, η περιεμμηνόπαυση είναι αυτή που σχετίζεται με την κατάθλιψη και ιδίως όταν διαρκεί πολύ. Συγκεκριμένα, οι γυναίκες στις οποίες η κλιμακτήριος διαρκεί πάνω από 27 μήνες εμφανίζουν συχνότερα κατάθλιψη από ότι εκείνες που έχουν μικρής διάρκειας κλιμακτήριο (18). Σε αντίστοιχο συμπέρασμα κατέληξε και η Melbourne Women's Midlife Health Project, η οποία βρήκε ότι κατάθλιψη παρατηρείται στα δύο πρώτα χρόνια μετά τη διακοπή της εμμήνου ρύσεως (19).

Αν και τα ευρήματα αυτά συμφωνούν με τη θεωρία ότι οι μεταβατικές περίοδοι της ζωής, όπως η κλιμακτήριος, χαρακτηρίζονται από ψυχική και σωματική ευαισθησία, υπάρχουν μελέτες που έρχονται σε αντίθεση με τη θεωρία αυτή. Για παράδειγμα η μελέτη Manitoba Project on Women and their Health in the Middle Years δεν βρήκε αυξημένα ποσοστά άγχους και κατάθλιψης σε γυναίκες κατά τη μετάβασή τους στην εμμηνόπαυση (20), όπως και ο Matthews, ο οποίος δεν βρήκε κάποια συσχέτιση μεταξύ κατάθλιψης και περιεμμηνόπαυσης (21). Στο ίδιο συμπέρασμα κατέληξε και η National Health Examination Follow Up Study, η οποία μελέτησε γυναίκες ηλικίας 45-54 ετών (22). Σε μια ανασκόπηση της μέχρι τότε βιβλιογραφίας η Smith βρήκε ότι δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία που να τεκμηριώνουν ότι η εμμηνόπαυση προκαλεί κατάθλιψη (23).

Η ανομοιόμορφη εικόνα των αποτελεσμάτων οφείλεται στο γεγονός ότι χρησιμοποιήθηκαν διαφορετικές μέθοδοι στις διάφορες εργασίες, με αποτέλεσμα να είναι δύσκολο να συγκρίνουμε τα αποτελέσματα μεταξύ τους. Κάποιες έρευνες έχουν επιδημιολογικό χαρακτήρα και το δείγμα τους εκπροσωπεί το αντιπροσωπευτικό μέσο όρο του όλου πληθυσμού. Άλλες μελέτες εστιάζονται σε γυναίκες που επισκέπτονται το γυναικολόγο τους λόγω συμπτωμάτων εμμηνόπαυσης ή παρακολουθούνται σε εξειδικευμένες κλινικές που ασχολούνται με προβλήματα στην κλιμακτήριο. Η ποιότητα της ψυχιατρικής διάγνωσης ποικίλλει σημαντικά στις διάφορες έρευνες. Κάποιες στηρίζονται αποκλειστικά σε ερωτηματολόγια, χωρίς να περιλαμβάνουν την εξέταση της γυναίκας από ψυχίατρο. Άλλες χαρακτηρίζονται από ενδελεχή ψυχιατρική εκτίμηση, ενώ υποτιμούν τη γυναικολογική διάσταση του θέματος. Επίσης, ποικίλλουν σημαντικά οι μέθοδοι επανεξέτασης των γυναικών. Κάποιοι ερευνητές χρησιμοποιούν την τηλεφωνική συνέντευξη, άλλοι στέλνουν ταχυδρομικά ερωτηματολόγια, ενώ κάποιοι άλλοι παίρνουν συνέντευξη στα

νοσοκομεία. Μία άλλη σημαντική παράμετρος είναι η εστίαση της έρευνας άλλοτε στο ψυχιατρικό άλλοτε στο γυναικολογικό και άλλοτε στο ενδοκρινολογικό κομμάτι της. Για παράδειγμα οι ψυχιατρικά προσανατολισμένες έρευνες δεν ορίζουν ξεκάθαρα τι είναι περιεμμηνόπαυση και δεν προβαίνουν σε πλήρη εργαστηριακό έλεγχο για τη διάγνωση της. Αντίθετα, οι γυναικολογικά προσανατολισμένες έρευνες παραβλέπουν την ψυχιατρική παράμετρο.

Πάντως, αν κάποιος ήθελε να συνοψίσει τα αποτελέσματα της βιβλιογραφίας στο θέμα αυτό, θα κατέληγε, ίσως, στο συμπέρασμα ότι η κατάθλιψη, έτσι όπως την ορίζει το ICD-10 δεν εμφανίζεται πιο συχνά στην εμμηνόπαυση. Όμως, η περιεμμηνόπαυση σχετίζεται με την εμφάνιση κατάθλιψης, ιδιαίτερα αν συντρέχουν κάποιοι παράγοντες κινδύνου όπως το θετικό οικογενειακό ιστορικό για ψυχική ή συναισθηματική διαταραχή, προβλήματα υγείας ή έντονο κοινωνικό στρες.

Είναι σημαντικό να τονισθεί ότι πολλά από τα συμπτώματα της κατάθλιψης είναι παρόμοια με αυτά της κλιμακτηρίου. Για το λόγο αυτό έχει χρησιμοποιηθεί ο όρος *subthreshold or subsyndromal depression* για να περιγράψει τα καταθλιπτικά συμπτώματα που δεν αρκούν από μόνα τους να συνθέσουν την εικόνα της μείζονος κατάθλιψης, είτε γιατί δεν είναι πολλά είτε γιατί δεν είναι έντονα. Βέβαια οι γυναίκες που τα εμφανίζουν υποφέρουν σε σημαντικό βαθμό.

Όταν η γυναίκα εμφανίσει μείζονα κατάθλιψη κατά τη διάρκεια της εμμηνόπαυσης γεννάται το ερώτημα ποιος γιατρός θα την παρακολουθήσει (οικογενειακός γιατρός, γυναικολόγος, ψυχίατρος ή και όλοι μαζί.) Ο ψυχίατρος πρέπει να αναλαμβάνει τη θεραπεία όταν η γυναίκα εμφανίζει αυτοκτονικό ιδεασμό, όταν πάσχει από ένα σοβαρό καταθλιπτικό επεισόδιο με υπερβολική μελαγχολία ή παρανοειδή φόβο και όταν εμφανίζει ψυχωσική συμπτωματολογία με παρανοϊκό ιδεασμό και ψευδαισθήσεις. Επίσης, ο ψυχίατρος λειτουργεί επικουρικά στη θεραπεία, όταν υπάρχει στο ιστορικό προηγούμενο επεισόδιο ψυχικής διαταραχής, όταν υπάρχει πρόσφατο στρεσογόνο γεγονός και όταν η γυναίκα πάσχει από ήπια κατάθλιψη (24).



## Παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση κατάθλιψης στην εμμηνόπαυση

Με τον όρο **προεμμηνορρυσιακό σύνδρομο (PMS)** εννοούμε την κυκλική εμφάνιση μιας σειράς συμπτωμάτων πριν από την έλευση της εμμήνου ρύσεως. Τα συμπτώματα αυτά προκαλούν δυσχέρειες στην επαγγελματική, οικογενειακή και κοινωνική ζωή της γυναίκας. Σχετίζονται με την εμφάνιση της εμμήνου ρύσεως και μετά εξαφανίζονται. Τα κυριότερα είναι ο μετεωρισμός, άγχος και ένταση, ευαισθησία των μαστών, κατάθλιψη, κλάμα, εύκολη κόπωση, έλλειψη ενεργητικότητας, διαταραχές συγκέντρωσης, διαταραχές της όρεξης, οιδήματα των άκρων και εμφανίζονται συνήθως τις τελευταίες 7-10 μέρες του κύκλου.

Το προεμμηνορρυσιακό σύνδρομο, η επιλόχεια κατάθλιψη όπως και η περιεμμηνοπαυσιακή κατάθλιψη αποτελούν διαταραχές της διάθεσης, οι οποίες εμφανίζονται σε χρονικές περιόδους που συμβαίνουν μεταβολές στα επίπεδα των αναπαραγωγικών ορμονών. Την υπόθεση αυτή ενισχύουν ορισμένες μελέτες, οι οποίες βρήκαν ότι η μεταβολή των γυναικολογικών ορμονικών δεικτών πυροδοτεί την εμφάνιση διαταραχών της διάθεσης. Έτσι, υπέθεσαν ότι η εμφάνιση της κατάθλιψης στις παραπάνω περιπτώσεις οφείλεται στον ίδιο μηχανισμό.

Άλλοι ερευνητές, όμως, αμφισβήτησαν τα παραπάνω ευρήματα υποστηρίζοντας ότι αν και υπάρχει ορμονική μεταβολή σε όλες τις προαναφερθείσες περιπτώσεις, αυτή είναι διαφορετική για την κάθε μία από αυτές. Συγκεκριμένα, ενώ η αύξηση των επιπέδων της οιστραδιόλης ενέχεται στο προεμμηνορρυσιακό σύνδρομο (25), το αντίθετο συμβαίνει στην περιεμμηνοπαυσιακή κατάθλιψη (26,27).

Οι υποστηρικτές της άποψης περί κοινής παθοφυσιολογίας προτάσσουν τρία επιχειρήματα. Πρώτον, γυναίκες που αναφέρουν διαταραχές της διάθεσης κατά τη διάρκεια της περιεμμηνόπαυσης αναφέρουν επίσης διαταραχές της διάθεσης πριν από την εμφάνιση εμμήνου ρύσεως (28). Δεύτερον, έχει βρεθεί ότι οι γυναίκες που ανέφεραν συμπτώματα προεμμηνορρυσιακού συνδρόμου ήταν πιο ευάλωτες στην εμφάνιση κατάθλιψης όταν έφταναν στην κλιμακτήριο (29). Τρίτον, κάποιες μελέτες έδειξαν την αποτελεσματικότητα της οιστραδιόλης στην αντιμετώπιση του προεμμηνορρυσιακού συνδρόμου κάτι το οποίο παρατηρήθηκε και στην περιεμμηνοπαυσιακή κατάθλιψη (30,31,32). Οι παραπάνω παρατηρήσεις αποτέλεσαν

το έναυσμα για να διατυπωθεί η άποψη ότι η προεμμηνορρυσιακή δυσφορία αποτελεί πρόδρομη κατάσταση της περιεμμηνοπαυσιακής κατάθλιψης.

Ένας άλλος παράγοντας κινδύνου για την εμφάνιση περιεμμηνοπαυσιακής κατάθλιψης είναι η **ύπαρξη ιστορικού κατάθλιψης** (29). Βέβαια, κάποιες γυναίκες εμφανίζουν για πρώτη φορά κατάθλιψη στην κλιμακτήριο, χωρίς να έχουν κάποιο προηγούμενο ιστορικό (17).

Οι **εξάψεις** αποτελούν το κυρίαρχο σύμπτωμα της μετάβασης στην εμμηνόπαυση. Οι εξάψεις είναι μια εκδήλωση δυσλειτουργίας του θερμορυθμιστικού κέντρου στον υποθάλαμο, η οποία εμφανίζεται με την κατάπαυση της λειτουργίας των ωοθηκών και την πτώση των οιστρογόνων (33). Οι νυκτερινές εξάψεις σχετίζονται με σύντομες αλλά παρατεταμένες αφυπνίσεις (34). Πρόσφατη μελέτη, όμως, έδειξε ότι οι διαταραχές του ύπνου δεν ήταν σημαντικές (35). Οι εξάψεις εμφανίζονται συχνότερα στα τελευταία στάδια της κλιμακτηρίου και στα πρώτα χρόνια της εμμηνόπαυσης (36). Πολλές μελέτες έχουν δείξει ότι υπάρχει ισχυρή συσχέτιση μεταξύ των εξάψεων και της εμφάνισης κατάθλιψης (18,37). Μερικοί ερευνητές υποστηρίζουν ότι η περιεμμηνοπαυσιακή κατάθλιψη είναι ένα έμμεσο αποτέλεσμα των διαταραχών του ύπνου που εμφανίζονται εξαιτίας των εξάψεων. Άλλοι ερευνητές υποστηρίζουν ότι η κατάθλιψη κατά τη διάρκεια της κλιμακτηρίου είναι αποτέλεσμα της ευαισθησίας του εγκεφάλου στις μεταβολές της οιστραδιόλης και υποθέτουν ότι η συσχέτιση μεταξύ περιεμμηνοπαυσιακής κατάθλιψης και εξάψεων δείχνει και τα δύο αποτελούν δείκτες της ευαισθησίας του εγκεφάλου στα μεταβαλλόμενα επίπεδα των αναπαραγωγικών ορμονών (38).

Όλα τα παραπάνω συνοψίζονται στην υπόθεση domino σύμφωνα με την οποία η περιεμμηνοπαυσιακή κατάθλιψη, οι διαταραχές ύπνου, η δυσφορία, η ευερεθιστότητα και οι διαταραχές στη συγκέντρωση είναι αποτέλεσμα των αγγειοκινητικών διαταραχών, όπως οι εξάψεις και οι νυκτερινοί ιδρώτες (39). Πρόσφατη μελέτη, όμως, βάζει κάποια όρια στην υπόθεση domino. Συγκεκριμένα, υποστηρίζει ότι η περιεμμηνοπαυσιακή κατάθλιψη δεν αποτελεί απλά μια κατάσταση δυσφορίας, που οφείλεται στα αγγειοκινητικά συμπτώματα της κλιμακτηρίου. Είναι φυσιολογικό για τις περιεμμηνοπαυσιακές γυναίκες να βιώνουν ήπιες μεταβολές του συναισθήματος εξαιτίας των εξάψεων και της αϋπνίας. Όμως, η εμφάνιση μείζονας κατάθλιψης δεν μπορεί να δικαιολογηθεί από τα αγγειοκινητικά συμπτώματα. Επομένως, η διαχείριση της περιεμμηνοπαυσιακής κατάθλιψης πρέπει να γίνεται

πολύ προσεκτικά και να αντιμετωπίζεται με τον ίδιο τρόπο που αντιμετωπίζονται τα καταθλιπτικά επεισόδια στην υπόλοιπη ζωή της γυναίκας (40)

Πολύ σημαντικός είναι ο ρόλος των **ψυχολογικών και κοινωνικών παραγόντων** στην εμφάνιση περιεμμηνοπαυσιακής κατάθλιψης. Για πολλές δεκαετίες η κλιμακτήριος χαρακτηριζόταν ως ένα επώδυνο γεγονός για τη ζωή της γυναίκας, γιατί κατά την περίοδο αυτή η γυναίκα αρχίζει να χάνει τον κύριο ρόλο της που είναι η μητρότητα. Η έκφραση «το σύνδρομο της άδειας φωλιάς», που αναφέρεται στην εγκατάλειψη του σπιτιού από τα παιδιά, έχει χρησιμοποιηθεί εκτενώς, για να χαρακτηρίσει την ψυχοκοινωνική προέλευση των καταθλιπτικών συμπτωμάτων που εμφανίζονται στην κλιμακτήριο. Όμως, η αξιοπιστία της θεωρίας αυτής αμφισβητείται και φαίνεται να αφορά κυρίως τις γυναίκες που δεν εργάζονται και είναι στενά προσκολλημένες με τα παιδιά τους. Από την άλλη πλευρά, οι κοινωνικά δραστήριες γυναίκες θεωρούν την περίοδο αυτή σαν μία ευκαιρία για να επιστρέψουν στην εργασία τους ή να αυξήσουν τις κοινωνικές τους δραστηριότητες και να ασχοληθούν περισσότερο με το σύντροφό τους. Για τις γυναίκες αυτές, η επιστροφή των παιδιών στο σπίτι αποτελεί στρεσογόνο παράγοντα (29).

Οι ψυχοκοινωνικοί παράγοντες επηρεάζουν την ένταση των συμπτωμάτων της κλιμακτηρίου. Υπενθυμίζεται ότι τα κύρια συμπτώματα της κλιμακτηρίου είναι οι εξάψεις, οι νυκτερινοί ιδρώτες, η αϋπνία, οι διαταραχές της μνήμης και του συναισθήματος. Πρόσφατα, το 2004 οι Binf et al (41) υποστήριξαν ότι τα γεγονότα της ζωής, η οικογενειακή δυσλειτουργία και η έλλειψη κοινωνικής υποστήριξης επηρεάζουν σημαντικά τα συμπτώματα της κλιμακτηρίου. Επίσης, έχει μεγάλη σημασία ο τρόπος με τον οποίο οι γυναίκες διαχειρίζονται τα αρνητικά γεγονότα της ζωής. Μάλιστα, μελέτη που έγινε στην Ιαπωνία και συνέκρινε συμπτωματικές και φυσιολογικές περιεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με παρόμοια αρνητικά γεγονότα ζωής, κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η ένταση των συμπτωμάτων της κλιμακτηρίου σχετιζόταν με τους μηχανισμούς αντιμετώπισης των προβλημάτων. Δηλαδή, διαπίστωσαν ότι η ευαλωτότητα στο στρες συνεισφέρει στην επιδείνωση των συμπτωμάτων της κλιμακτηρίου (42).

Παράλληλα, πρέπει να τονιστεί ότι το μέγεθος του στρες που έχουν να αντιμετωπίσουν οι γυναίκες στην κλιμακτήριο εξαρτάται από την ψυχολογική πίεση που έχουν υποστεί κατά τη διάρκεια της ζωής τους. Αυτή η κυκλική εμφάνιση του στρες οφείλεται, όπως αναφέρθηκε, στην έλλειψη σωστών μηχανισμών διαχείρισης των καταστάσεων και ίσως να υποδηλώνει μία ευαισθησία στις ορμονικές μεταβολές,

οι οποίες προκαλούν ψυχολογικά συμπτώματα δια μέσου βιολογικών οδών, όπως το σεροτονινεργικό σύστημα (43).

Άλλοι παράγοντες που επιδρούν στην εμφάνιση κατάθλιψης στην κλιμακτήριο είναι το χαμηλό μορφωτικό επίπεδο, το χαμηλό εισόδημα, η έλλειψη άσκησης, το κάπνισμα, οι διαταραχές ύπνου, το ευμετάβλητο συναίσθημα και οι διαταραχές μνήμης (44).

Η άσκηση αναφέρεται ως παράγοντας που καταπολεμά την κατάθλιψη. Επίσης, η άσκηση μπορεί να βελτιώσει κάποια συμπτώματα της κλιμακτηρίου. Γενικότερα, σε άτομα που άτομα που αθλούνται η καταθλιπτική συμπτωματολογία είναι πιο σπάνια σε σχέση με τον υπόλοιπο πληθυσμό. Το εύρημα αυτό δεν αφορά αποκλειστικά την κλιμακτήριο, αλλά ισχύει για όλες τις φάσεις της ζωής (45,46). Η άσκηση μπορεί να αποτρέπει την εμφάνιση κατάθλιψης, εμμέσως, με το να μειώνει την εμφάνιση εξάψεων. Σε μια μελέτη που συμμετείχαν πάνω από 1200 γυναίκες ηλικίας 52-54 ετών βρέθηκε ότι οι αθλούμενες γυναίκες εμφάνιζαν έντονες εξάψεις και ιδρώτες σε πολύ μικρότερο ποσοστό από ότι οι μη αθλούμενες (47).

Ακόμη, οι γυναίκες που καπνίζουν αποτελούν ομάδα υψηλού κινδύνου. Η σχέση μεταξύ καπνίσματος και κατάθλιψης έχει υποστηριχθεί από πολλούς ερευνητές (48,49,50,51).

Η ύπαρξη χαμηλού εισοδήματος σχετίζεται με αυξημένη καταθλιπτική συμπτωματολογία. Είναι πιθανό ότι οι οικονομικές δυσκολίες που απορρέουν από το χαμηλό εισόδημα σχετίζονται με αυξημένο άγχος και κατάθλιψη. Μάλιστα, σε μια μεγάλη μελέτη που συμμετείχαν 7000 άτομα βρέθηκε ότι το χαμηλό εισόδημα αποτελεί παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση κατάθλιψης (52).

Επιπροσθέτως, γυναίκες που τηρούν αρνητική στάση απέναντι στην εμμηνόπαυση και στο γήρας εμφανίζουν σε υψηλότερο ποσοστό κατάθλιψη. Το ίδιο συμβαίνει και σε γυναίκες που έχουν βιώσει αρνητικά γεγονότα στη ζωή τους, όπως ο θάνατος του συντρόφου, κάποια ασθένεια ή προβλήματα στο γάμο τους. Ακόμη υψηλά επίπεδα άγχους σχετίζονται με την εμφάνιση κατάθλιψης.

Γυναίκες που εμφανίζουν χαμηλή αυτοπεποίθηση είναι επιρρεπείς στο να εμφανίσουν άγχος και κατάθλιψη. Ο όρος αυτοπεποίθηση περιλαμβάνει τον τρόπο με τον οποίο αντιμετωπίζουν τον εαυτό τους, το πόσο τον εμπιστεύονται και το πόσο τον σέβονται. Η αυτοπεποίθηση είναι κάτι το οποίο αποκτάται και σχετίζεται με το πόσο η γυναίκα είναι ικανοποιημένη από τη ζωή της. Η αυτοπεποίθηση διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην εικόνα που έχουν οι γυναίκες για τον εαυτό τους. Συνεπώς, σε

δύσκολες περιόδους της ζωής, γυναίκες με υψηλή αυτοπεποίθηση έχουν την αντοχή και τα ψυχικά αποθέματα να αντεπεξέλθουν στις αντίξοες συνθήκες. Αυτό ακριβώς παρατηρείται και στην κλιμακτήριο που οι γυναίκες βιώνουν έντονες βιολογικές, ψυχολογικές και κοινωνικές μεταβολές. Αυτές που έχουν υψηλή αυτοπεποίθηση διαχειρίζονται με καλύτερο τρόπο τα νέα δεδομένα και πιθανώς να εμφανίζουν λιγότερα και ηπιότερα συμπτώματα της εμμηνόπαυσης.

Η εικόνα που έχουν οι γυναίκες για το σώμα τους είναι κάτι που τις απασχολεί και ιδιαίτερα σε μεταβατικές περιόδους της ζωής, όπως είναι η κλιμακτήριος. Με τον όρο εικόνα του σώματος περιγράφεται ο τρόπος με τον οποίο κάποιος σκέφτεται, νιώθει και φαντάζεται το σώμα του. Τα συμπτώματα της περιεμμηνόπαυσης, όπως οι εξάψεις και η οστεοπόρωση επιδρούν σημαντικά στην εικόνα του σώματος και πολλές γυναίκες νιώθουν ότι χάνουν τον έλεγχο του σώματός τους κατά τη μεταβατική αυτή περίοδο. Οι μεταβολές που συμβαίνουν στο σώμα, λόγω του γήρατος, όπως για παράδειγμα οι ρυτίδες, δημιουργούν μια αρνητική εικόνα του σώματος, με αποτέλεσμα την εμφάνιση αρνητικής διάθεσης. Ένα χαρακτηριστικό εύρημα της εμμηνόπαυσης είναι η συγκέντρωση του λίπους στην κοιλιακή χώρα και όχι στους γοφούς, χωρίς να μεταβάλλεται η συνολική λιπώδης μάζα. Μάλιστα, όταν οι μεταβολές αυτές συμβαίνουν απότομα, όπως σε μία ολική υστερεκτομή, τότε επηρεάζεται πολύ αρνητικά η εικόνα του σώματος. Ιδιαίτερα, επηρεάζονται η εξωτερική εμφάνιση και η φυσική κατάσταση. Οι γυναίκες που δεν είναι ικανοποιημένες με την εξωτερική τους εμφάνιση εμφανίζουν πιο έντονα τα συμπτώματα της εμμηνόπαυσης. Τέλος θα πρέπει να τονιστεί ότι η αρνητική εικόνα του σώματος εμφανίζεται πιο έντονα σε γυναίκες με πρόωρη εμμηνόπαυση. Διαπιστώνουμε λοιπόν ότι η αρνητική εικόνα του σώματος αποτελεί πρόβλημα για πολλές γυναίκες που φτάνουν στην εμμηνόπαυση. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα, να εμφανίζουν χαμηλή αυτοπεποίθηση και να νιώθουν ότι χάνουν τον έλεγχο της ζωής τους.

Εδώ θα πρέπει να τονιστεί ότι η οικογενειακή κατάσταση της γυναίκας επιδρά σημαντικά στη συμπτωματολογία της κλιμακτηρίου. Με τον όρο οικογενειακή κατάσταση εννοούμε αν η γυναίκα έχει κάποιο σύντροφο, αν είναι μόνη της, αν είναι χήρα ή διαζευγμένη. Όμως, δεν είναι ξεκάθαρο αν η ποιότητα της σχέσης με το σύντροφο επηρεάζει την κλιμακτήριο ή το αντίθετο, δηλαδή κατά πόσο η έλευση της κλιμακτηρίου αλλάζει τα δεδομένα και επηρεάζει τη σχέση της γυναίκας με το σύντροφο. Πάντως, οι γυναίκες που αντιμετωπίζουν προβλήματα στις σχέσεις τους

καταφεύγουν συχνότερα από τις υπόλοιπες στην ορμονική θεραπεία υποκατάστασης. Επίσης, άτομα που ήδη βρίσκονται σε ορμονική θεραπεία υποκατάστασης είναι σύνηθες φαινόμενο να τη διακόπτουν, όταν χωρίζουν από τους συντρόφους τους. Έχει διαπιστωθεί ότι η οικογενειακή κατάσταση παίζει σημαντικό ρόλο στην εμφάνιση κατάθλιψης. Συγκεκριμένα, οι χήρες και οι διαζευγμένες εμφανίζουν υψηλότερα ποσοστά κατάθλιψης, όπως και οι γυναίκες που αναφέρουν προβλήματα στις σχέσεις τους.

Η εμμηνόπαυση σηματοδοτεί το τέλος της αναπαραγωγικής ζωής της γυναίκας. Επίσης, είναι η χρονική περίοδος κατά την οποία φεύγουν τα παιδιά από το σπίτι. Οι γυναίκες που δεν έχουν κάνει παιδιά είναι πιο επιρρεπείς στην εμφάνιση κατάθλιψης, γιατί η έλευση της εμμηνόπαυσης σημαίνει ότι δεν πρόκειται να τεκνοποιήσουν στη ζωή τους. Οι γυναίκες που έχουν παιδιά εμφανίζουν προβλήματα στη σχέση τους με αυτά τα πρώτα 5 χρόνια μετά την εμμηνόπαυση και θέλουν να τα βλέπουν συχνότερα. Ύστερα από τα 5 χρόνια τα προβλήματα μειώνονται και οι γυναίκες εμφανίζονται ικανοποιημένες από τη σχέση που έχουν με τα παιδιά τους. Πιθανώς, η εμμηνόπαυση σηματοδοτεί την αλλαγή του ρόλου της γυναίκας στη ζωή των παιδιών της. Ύστερα από μια περίοδο προσαρμογής, και με την προσθήκη νέων ρόλων, όπως αυτός της γιαγιάς, βελτιώνονται οι σχέσεις με τα παιδιά τους.

Οι γυναίκες που εμφανίζουν κατάθλιψη στην κλιμακτήριο είναι αυτές που έχουν λίγες φίλεις και τη μικρότερη κοινωνική υποστήριξη. Αντίθετα, οι γυναίκες που έχουν ένα κοινωνικό δίκτυο να τις υποστηρίζει έχουν θετικότερη άποψη για την εμμηνόπαυση και εμφανίζουν σπανιότερα κατάθλιψη. Ακόμη, η απουσία κάποιου έμπιστου φίλου ή φίλης συσχετίζεται με υψηλότερα ποσοστά ψυχοπαθολογίας.

Η ύπαρξη κάποιου ρόλου στη ζωή της γυναίκας επηρεάζει την ψυχολογία της σε όλες τις φάσεις της ζωής της και ιδιαίτερα στην εμμηνόπαυση. Γενικά, άτομα που έχουν αναλάβει ποικιλία ρόλων στη ζωή τους αναφέρουν ότι είναι ικανοποιημένα από τη ζωή τους και διακατέχονται από ένα αίσθημα ευεξίας. Βέβαια, θα μπορούσε κάποιος να ισχυριστεί και το αντίθετο. Δηλαδή, οι γυναίκες που είναι ήδη ικανοποιημένες από τη ζωή τους είναι αυτές που θέλουν να αναλάβουν διάφορους ρόλους (89,90). Πάντως, η ποιότητα του ρόλου που αναλαμβάνει μία γυναίκα στη μέση ηλικία, ιδιαίτερα σε σχέση με την οικογένεια της και την ικανότητά της να φροντίζει άλλους ανθρώπους, σχετίζεται με την εμφάνιση ψυχικής υγείας. Σε έρευνες που έχουν γίνει βρέθηκε ότι οι εργαζόμενες γυναίκες εμφανίζουν μικρότερα ποσοστά κατάθλιψης σε σχέση με τις άνεργες. Μάλιστα, οι εργαζόμενες που αναφέρουν ότι η

εργασία τους διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στη ζωή τους είναι πιο ανθεκτικές στην εμφάνιση κατάθλιψης σε σχέση με εκείνες που πιστεύουν ότι η εργασία τους δεν είναι ένα ιδιαίτερα σημαντικό, κομμάτι της ζωής τους. Επίσης, βρέθηκε ότι οι νοικοκυρές εμφανίζουν χειρότερη ποιότητα ζωής από ότι οι εργαζόμενες.

Η κοινωνική τάξη στην οποία ανήκει η γυναίκα επηρεάζει τον τρόπο με τον οποίο βιώνει την εμμηνόπαυση. Ειδικότερα, οι χαμηλότερες κοινωνικές τάξεις εμφανίζουν υψηλότερα ποσοστά άγχους και κατάθλιψης στην κλιμακτήριο. Όπως προαναφέρθηκε η ανεργία συσχετίζεται με υψηλότερα ποσοστά κατάθλιψης καθώς επίσης και η έλλειψη πανεπιστημιακής εκπαίδευσης. Όμως πρέπει να αναφερθεί ότι ο ρόλος του μορφωτικού επιπέδου για την εμφάνιση περιεμμηνοπαυσιακής κατάθλιψης αμφισβητείται από ορισμένους ερευνητές. Κάτι το οποίο δεν αμφισβητείται και είναι ευρύτερα αποδεκτό είναι το χαμηλό εισόδημα αποτελεί υψηλό παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση περιεμμηνοπαυσιακής κατάθλιψης.

Τέλος, το πολιτιστικό πλαίσιο το οποίο περιβάλλει τη γυναίκα ασκεί σημαντική επίδραση στον τρόπο με τον οποίο αυτή βιώνει την εμμηνόπαυση. Για παράδειγμα, σε πολλές υπανάπτυκτες χώρες, ο ρόλος της γυναίκας αναβαθμίζεται μετά την εμμηνόπαυση. Αντίθετα, σε άλλες κοινωνίες όπου η ανατροφή των παιδιών αποτελεί το κύριο μέλημα της γυναίκας, η έλευση της εμμηνόπαυσης και η φυγή των παιδιών από το σπίτι κατά την περίοδο αυτή, έχει ως αποτέλεσμα την υποβάθμιση του ρόλου της γυναίκας (53).

Σημαντικό ρόλο στην ένταση των συμπτωμάτων της κλιμακτηρίου παίζει η ηλικία στην οποία η γυναίκα εισέρχεται στην κλιμακτήριο. Συγκεκριμένα, όσο πιο μικρή είναι η γυναίκα τόσο πιο έντονα είναι τα συμπτώματα και τόσο πιο συχνή είναι η εμφάνιση δυσφορικού συναισθήματος που εκφράζεται με τη μορφή νευρικότητας, ευερεθιστότητας και κατάθλιψης (18). Επίσης, σπουδαίος είναι ο ρόλος της εθνικότητας στην εμφάνιση συμπτωμάτων στην περιεμμηνοπαυση. Έχει βρεθεί ότι οι Αφροαμερικανίδες, οι Κινέζες και οι Γιαπωνέζες δεν έχουν έντονα συμπτώματα στην κλιμακτήριο (15).

Η εποχή της γέννησης σχετίζεται με την εμφάνιση ψυχιατρικών διαταραχών, όπως η σχιζοφρένεια, η διπολική διαταραχή και η μονοπολική κατάθλιψη με τα υψηλότερα ποσοστά να εμφανίζονται στα τέλη του χειμώνα και στην άνοιξη (54). Στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό, τα επίπεδα των μεταβολιτών των μονοαμινών, που ενέχονται στην εμφάνιση νευροψυχιατρικών διαταραχών, διαφέρουν ανάλογα με την εποχή γέννησης. Το 5-υδροξυινδολοξικό οξύ, που αποτελεί μεταβολίτη της

σεροτονίνης, είναι μειωμένο σε όσους γεννιούνται την άνοιξη. Επίσης, η γονιδιακή έκφραση των ενζύμων που συμμετέχουν στο μεταβολισμό των νευροδιαβιβαστών διαφέρει ανάλογα με την εποχή γέννησης (55). Όσον αφορά την εμμηνόπαυση έχει βρεθεί ότι οι γυναίκες που έχουν γεννηθεί την άνοιξη και το καλοκαίρι εμφανίζουν εντονότερα συμπτώματα στην εμμηνόπαυση, όπως επίσης οι γυναίκες που έχουν γεννηθεί την άνοιξη εμφανίζουν σε υψηλότερο ποσοστό άγχος και κατάθλιψη (54).

Όταν η περιεμμηνοπαυσιακή περίοδος διαρκεί πολύ, δηλαδή πάνω από 27 μήνες, τότε συσχετίζεται με αυξημένα ποσοστά κατάθλιψης. Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι η παρατεταμένη κλιμακτήριος οδηγεί σε περισσότερα συμπτώματα για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα, κάτι το οποίο ταλαιπωρεί τη γυναίκα και την καθιστά εύάλωτη στην εμφάνιση κατάθλιψης (18).

Τέλος, οι θρησκευτικές πεποιθήσεις επηρεάζουν την ψυχική υγεία της γυναίκας στην περιεμμηνοπαυσιακή περίοδο. Βρέθηκε, λοιπόν, ότι οι γυναίκες που παρακολουθούν συχνά τη θεία λειτουργία εμφανίζουν λιγότερα ψυχολογικά προβλήματα. Το εύρημα αυτό ενισχύει την άποψη ότι η θρησκευτική πίστη ελαττώνει το άγχος που εμφανίζεται στη μέση ηλικία (56).

Ενώ έχουν γίνει πολλές μελέτες σχετικά με την εμφάνιση κατάθλιψης στην περιεμμηνόπαυση, λίγες είναι οι μελέτες που ερευνούν τη σχέση άγχους και περιεμμηνόπαυσης. Το άγχος βιώνεται από τους περισσότερους ανθρώπους στην καθημερινή τους ζωή. Όταν, όμως, αυτό προκαλεί προβλήματα στη λειτουργικότητα του ανθρώπου, τότε εκλαμβάνεται ως παθολογική κατάσταση που χρήζει ιατρική και ψυχολογική υποστήριξη. Πολλές περιεμμηνοπαυσιακές γυναίκες αναφέρουν προβλήματα άγχους που εκφράζονται με σωματικά συμπτώματα, όπως η ταχυκαρδία, η ταχύπνοια και το αίσθημα παλμών. Εδώ πρέπει να τονισθεί ότι κάποια συμπτώματα της κλιμακτηρίου είναι παρόμοια με εκείνα του άγχους, όπως οι εξάψεις και οι ιδρώτες. Έτσι βρέθηκε ότι οι αγχώδεις γυναίκες ήταν πιο επιρρεπείς στην εμφάνιση εξάψεων. Επίσης, οι γυναίκες που βρίσκονται σε ορμονική θεραπεία υποκατάστασης εμφανίζουν λιγότερο άγχος. Αυτό πιθανώς να συμβαίνει γιατί η θεραπεία ελάττωσε τα συμπτώματα της κλιμακτηρίου (53).



### 3<sup>ο</sup> Κεφάλαιο

#### Ορμονικοί δείκτες και περιεμμηνοπαυσιακή κατάθλιψη

Οι γυναίκες εμφανίζουν υψηλότερα ποσοστά κατάθλιψης από τους άντρες. Η συχνότητα εμφάνισης κατάθλιψης στις γυναίκες είναι διπλάσια από ότι στους άντρες. Μέσα στο πλαίσιο αυτό έχει μελετηθεί και η συσχέτιση μεταξύ εμμηνόπαυσης και κατάθλιψης. Στις αρχές του εικοστού αιώνα ο Manfred Bleuler είχε εισαγάγει την έννοια της ενδοκρινικής κατάθλιψης. Είχε υποστηρίξει δηλαδή ότι υπάρχει αιτιολογική σχέση μεταξύ του ενδοκρινικού συστήματος και των ψυχιατρικών νόσων. Άλλοι ερευνητές, όμως, υποστηρίζουν ότι η εμμηνόπαυση και η κατάθλιψη είναι δύο διαφορετικές οντότητες που τυχαίνει να εμφανίζονται την ίδια χρονική περίοδο της ζωής της γυναίκας. Ο Osborn αναφέρει χαρακτηριστικά ότι για το γιατρό που εξετάζει μια εμμηνοπαυσιακή γυναίκα με κατάθλιψη είναι δύσκολο να αποφασίσει αν τα συμπτώματά της οφείλονται σε ενδοκρινικά αίτια ή είναι αποτέλεσμα ψυχολογικών και κοινωνικών παραγόντων. Ο ίδιος υποστηρίζει ότι η εμμηνόπαυση δεν πρέπει να συνδέεται απαραίτητα με κατάθλιψη (57).

Είναι γεγονός ότι η κατάθλιψη εμφανίζεται και στα δύο φύλα και πιθανώς να υπάρχει κάποια γενετική προδιάθεση για την εμφάνισή της. Είναι γνωστό ότι στρεσογόνοι περιβαλλοντικοί παράγοντες προκαλούν μεταβολές στο νευροενδοκρινικό σύστημα και σε συγκεκριμένες νευροανατομικές περιοχές. Η γενετική προδιάθεση είναι αυτή που κατευθύνει την αντίδραση του οργανισμού και συντελεί στην εμφάνιση της κατάθλιψης. Τα αυξημένα ποσοστά κατάθλιψης στις γυναίκες μπορεί να σχετίζονται με τους προαναφερόμενους παράγοντες. Δηλαδή, μπορεί να υπάρχει αυξημένη γενετική προδιάθεση, η οποία τις κάνει να είναι πιο ευαίσθητες στα στρεσογόνα γεγονότα της ζωής, τα οποία μαζί με τη διακύμανση των γυναικολογικών ορμονών επηρεάζουν το νευροενδοκρινικό σύστημα (58). Έτσι, το προεμμηνορρυσιακό δυσφορικό σύνδρομο, η επιλόχεια και η περιεμμηνοπαυσιακή κατάθλιψη μπορεί να συσχετίζονται με τις μεταβολές που προκαλούν οι ορμόνες στο επίπεδο των νευροδιαβιβαστών.

Υπάρχουν διάφοροι νευροδιαβιβαστές που σχετίζονται με τη διάθεση, όπως η σεροτονίνη, η νοραδρεναλίνη, η ντοπαμίνη, η ακετυλοχολίνη, το γ-αμινοβουτυρικό οξύ, το γλουταμικό οξύ και διάφορα άλλα νευροπεπτίδια. Όπως προαναφέρθηκε είναι

πιθανό οι στεροειδείς γεννητικές ορμόνες να επιδρούν στα μεταβολισμό των παραπάνω νευροδιαβιβαστών. Η αλληλεπίδραση μεταξύ στεροειδών ορμονών και νευροδιαβιβαστών είναι εξαιρετικά περίπλοκη. Το κάθε σύστημα φαίνεται να επιδρά στο άλλο και όταν μεταβάλλεται το ένα σύστημα προκαλούνται έντονες μεταβολές και στο άλλο (59,60,61).

Στον εγκέφαλο υπάρχουν υποδοχείς γλυκοκορτικοειδών και γεννητικών στεροειδών ορμονών. Οι υποδοχείς των γεννητικών στεροειδών εντοπίζονται στην αμυγδαλή, στον ιππόκαμπο, στο φλοιό, στην παρεγκεφαλίδα, στην υπόφυση και στον υποθάλαμο. Υποδοχείς οιστρογόνων εντοπίζονται στην προοπτική περιοχή και στην αμυγδαλή όπως και στο μεσοκοιλιακό πυρήνα του υποθαλάμου (62).

Η ενεργοποίηση των χολινεργικών, ντοπαμινεργικών ή των αδρενεργικών συστημάτων μπορεί να αλλάξει τη συγκέντρωση των υποδοχέων οιστρογόνων στον υποθάλαμο. Οι μουσκαρινικοί αγωνιστές και ανταγωνιστές μπορούν να αυξήσουν τα σημεία προσκόλλησης των οιστρογόνων στον υποθάλαμο των θηλυκών ποντικών (63). Επίσης, οι υποδοχείς των οιστρογόνων, της προγεστερόνης και των γλυκοκορτικοειδών μπορούν να ενεργοποιηθούν από διάφορους αυξητικούς παράγοντες, όπως ο IGF-1, ο EGF, ο TGF-alpha, το c-AMP, οι ενεργοποιητές της πρωτεϊνικής κινάσης και από διάφορους νευροδιαβιβαστές (64). Συμπεραίνουμε, δηλαδή, ότι η ενεργοποίηση νευροδιαβιβαστικών συστημάτων μπορεί να έχει άμεση επίδραση στη σύνδεση των γεννητικών ορμονών στο Κεντρικό Νευρικό Σύστημα.

Αντίστροφα, οι στεροειδείς ορμόνες μπορούν να επηρεάσουν τη νευροδιαβίβαση με διάφορους μηχανισμούς. Μπορούν να επιδράσουν στη σύνθεση ή στην έκκριση των νευροδιαβιβαστών, στην έκφραση των υποδοχέων, στη διαπερατότητα και στην πλαστικότητα της κυτταρικής μεμβράνης. Έχει ειπωθεί ότι οι υποδοχείς των στεροειδών ορμονών δρουν ως παράγοντες μεταγραφής που βοηθούν στη μεταβίβαση της νευρικής πληροφορίας στο ΚΝΣ. Υποστηρίζεται ότι τα στεροειδή δρουν δια μέσω ενδοκυττάρων υποδοχέων στη ρύθμιση της μεταγραφής και της πρωτεϊνικής σύνθεσης. Αρχικά τα στεροειδή προσκολλώνται σε κάποιον υποδοχέα που βρίσκεται στο κυτταρόπλασμα ή στον πυρήνα. Στη συνέχεια το σύμπλεγμα ορμόνης-υποδοχέα προσκολλάται στο DNA και επάγει την RNA εξαρτώμενη πρωτεϊνική σύνθεση. Ο χρόνος που απαιτείται για την ολοκλήρωση του παραπάνω μηχανισμού ποικίλλει και μπορεί να είναι μερικά λεπτά, ώρες ή μέρες.

Πρόσφατα ανακαλύφθηκε ότι τα στεροειδή μπορούν να δράσουν στην ηλεκτρική δραστηριότητα και στη συναπτική λειτουργία με διάφορους μηχανισμούς που παρατηρούνται στην κυτταρική μεμβράνη, όπως τα κανάλια ιόντων, οι πρωτείνες G και τα συστήματα των νευροδιαβιβαστών (65). Αυτή η ταχεία δράση των στεροειδών ορμονών (δευτερόλεπτα με λεπτά) στην κυτταρική μεμβράνη μπορεί να γίνει με σύνδεσή τους σε υποδοχείς της κυτταρικής μεμβράνης, με ρύθμιση καναλιών ιόντων, με απευθείας ενεργοποίηση δεύτερου αγγελιαφόρου (66) ή με ενεργοποίηση υποδοχέων με παράγοντες όπως οι κυτταροκίνες και η ντοπαμίνη (67).

Στην εμμηνόπαυση, λόγω της πτώσεως των γεννητικών ορμονών, πιθανώς συμβαίνουν διαφοροποιήσεις στους νευροδιαβιβαστές του ΚΝΣ, με αποτέλεσμα την εμφάνιση συμπτωμάτων. Οι εξάψεις και οι ιδρώτες που εμφανίζονται στο 50-70% των εμμηνοπαυσιακών γυναικών οφείλονται σε νευροενδοκρινικές μεταβολές στον υποθάλαμο και ειδικότερα σε μια παροδική απορύθμιση του θερμορυθμιστικού κέντρου του υποθαλάμου. Επιπλέον, η ανεπάρκεια των οιστρογόνων αυξάνει την νοραδρενεργική δράση και μειώνει την ντοπαμινεργική δραστηριότητα με αποτέλεσμα να προκαλείται αγγειοκινητική αστάθεια. Υπάρχουν στοιχεία που δείχνουν ότι ο ευνουχισμός στα ποντίκια προκαλεί μείωση της β-ενδορφίνης (β-EP). Ομοίως η χειρουργική όπως και η φυσιολογική εμμηνόπαυση προκαλούν μείωση της β-ενδορφίνης, ενώ τα αγγειοκινητικά συμπτώματα σχετίζονται με απότομες μεταβολές της β-ενδορφίνης στο πλάσμα που προκαλούνται από την ενεργοποίηση του άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης (GnRH, LH, FSH).

Οι μεταβολές της διάθεσης, το άγχος, η κατάθλιψη, η αϋπνία, οι κεφαλαλγίες, οι μεταβολές των ανωτέρων νοητικών λειτουργιών σχετίζονται με τις εμμηνοπαυσιακές μεταβολές του συστήματος. Συγκεκριμένα, οι μεταβολές της σεροτονινεργικής και της νοραδρενεργικής δραστηριότητας προκαλούν τις διαταραχές της διάθεσης. Επίσης, η μειωμένη παραγωγή και έκκριση οπιοειδών πεπτιδίων παίζουν σημαντικό ρόλο στη διαμόρφωση της διάθεσης, της συμπεριφοράς και της αίσθησης του πόνου κατά τη συγκεκριμένη χρονική περίοδο της ζωής της γυναίκας. Η ορμονική θεραπεία υποκατάστασης, στις περισσότερες περιπτώσεις συνοδεύεται από αναπλήρωση του ελλείμματος αυτών των νευροδιαβιβαστών, με συνέπεια τη βελτίωση της διάθεσης και των ψυχολογικών και γνωσιακών διαταραχών.

## Οιστρογόνα και εγκέφαλος

Κλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι υπάρχει συχνά διαταραχή των γνωσιακών λειτουργιών στις γυναίκες που βρίσκονται στην κλιμακτήριο. Η χορήγηση οιστρογόνων βελτιώνει τις γνωσιακές λειτουργίες και ενισχύει τη μνήμη. Πρόσφατη μελέτη έδειξε ότι τα οιστρογόνα δρουν κυρίως στον προμετωπιαίο φλοιό επηρεάζοντας με τον τρόπο αυτό τις λειτουργίες που εκπορεύονται από τη συγκεκριμένη περιοχή του εγκεφάλου.

Τα οιστρογόνα δρουν ως χολινεργικοί αγωνιστές με το να επάγουν τη σύνθεση και την ενεργοποίηση της ακετυλτρανσφεράσης της χολίνης που αποτελεί σημαντικό ένζυμο στη σύνθεση της ακετυλοχολίνης. Επίσης, τα οιστρογόνα είναι σημαντικά για τη διατήρηση των χολινεργικών νευρώνων που προβάλλονται στον ιππόκαμπο και στο φλοιό. Η ορμονική θεραπεία υποκατάστασης μπορεί να βελτιώσει τη λειτουργική ικανότητα των νευρώνων αυτών και να αντιμετωπίσει τα γνωσιακά ελλείμματα που σχετίζονται με τη μουσκαρινική χολινεργική δραστηριότητα. Με παρόμοιο τρόπο στους ανθρώπους μπορεί να βοηθήσει στην καθυστέρηση της πτώσης της χολινεργικής δραστηριότητας που σχετίζεται με τη γήρανση του εγκεφάλου και τη νόσο Alzheimer. Με τον τρόπο αυτό μειώνεται ο κίνδυνος εμφάνισης ανοϊκών διαταραχών στις εμμηνοπαυσιακές γυναίκες.

Υπάρχουν πολλές μελέτες που αναφέρονται στη θετική επίδραση που έχουν τα οιστρογόνα στη διάθεση και στη συμπεριφορά των εμμηνοπαυσιακών γυναικών. Τα οιστρογόνα φαίνεται να επηρεάζουν διάφορα συστήματα του εγκεφάλου με το να τις τοπικές συγκεντρώσεις νευροδιαβιβαστών.

Τα οιστρογόνα ρυθμίζουν τα νοραδρενεργικά και ντοπαμινεργικά συστήματα του υποθαλάμου και άλλων περιοχών του εγκεφάλου που είναι υπεύθυνες για την κίνηση και τη συμπεριφορά τόσο των ζώων όσο και των ανθρώπων. Στα θηλυκά ποντίκια η αύξηση των οιστρογόνων οδηγεί σε μεταβολή των επιπέδων της νορεπινεφρίνης και της ντοπαμίνης. Όταν τα θηλυκά ποντίκια ευνουχίζονται παρατηρείται αύξηση της απελευθέρωσης της νοραδρεναλίνης και μείωση της ντοπαμίνης. Η εξωγενής χορήγηση των οιστρογόνων μειώνει την απελευθέρωση

νοραδρεναλίνης στον υποθάλαμο, ενώ ταυτόχρονα αυξάνει την απελευθέρωση και τη δράση της ντοπαμίνης. In Vitro μελέτες έχουν δείξει ότι τα οιστρογόνα επάγουν τη δραστηριότητα των  $\alpha$ -1 αδρενεργικών υποδοχέων, ενώ μειώνουν τη δραστηριότητα των  $\beta$ -αδρενεργικών υποδοχέων (68).

Τα οιστρογόνα δρουν ως σεροτονινεργικοί αγωνιστές με το να αυξάνουν τη σύνθεση της σεροτονίνης και τα επίπεδα του κύριου μεταβολίτη της που είναι το 5-υδροξυινδολοξικό οξύ. Στις γυναίκες τα επίπεδα των κυκλοφορούντων οιστρογόνων μπορούν να επηρεάσουν θετικά τη διάθεση και τη συμπεριφορά. Επίσης, οι γεννητικές ορμόνες φαίνονται να επηρεάζουν το σεροτονινεργικό σύστημα. Στα θηλυκά ποντίκια οι συγκεντρώσεις της σεροτονίνης μεταβάλλονται σε περιόδους που παρατηρείται διακύμανση των γεννητικών ορμονών. Τα οιστρογόνα έχουν θετική επίδραση στο σεροτονινεργικό σύστημα των ποντικών που τους έχουν αφαιρεθεί οι ωοθήκες. Συγκεκριμένα, αυξάνουν το ρυθμό αποδόμησης της μονοαμινοξειδάσης (MAO), δηλαδή του ενζύμου που καταβολίζει τη σεροτονίνη, και με τον τρόπο αυτό αυξάνει τη συγκέντρωση και τη διαθεσιμότητα της σεροτονίνης. Ακόμη, τα στεροειδή αυτά καθιστούν την τρυπτοφάνη πιο διαθέσιμη στον εγκέφαλο για να μεταβολιστεί σε σεροτονίνη, με το να την αποσπούν από τα σημεία προσκόλλησής της στην αλβουμίνη του πλάσματος. Επιπλέον, αυξάνουν τη συγκέντρωση της υδροξυλάσης της τρυπτοφάνης και με τον τρόπο αυτό αυξάνουν τη συγκέντρωση της σεροτονίνης στο σώμα, ενώ ταυτόχρονα καταστέλλουν την έκφραση του γονιδίου που είναι υπεύθυνο για την παραγωγή του υποδοχέα επαναπρόσληψης της σεροτονίνης, με αποτέλεσμα να αναστέλλεται η επαναπρόσληψη της σεροτονίνης στη συναπτική σχισμή.

Εκτός από την αύξηση της συγκέντρωσης της σεροτονίνης, τα οιστρογόνα ρυθμίζουν και τη δράση της. Συγκεκριμένα, οι υποδοχείς της οιστραδιόλης (E2) επηρεάζουν την κατανομή και την κατάσταση των υποδοχέων της σεροτονίνης. Υψηλά επίπεδα της E2 με την παρουσία προγεστερόνης έχουν ως αποτέλεσμα την αύξηση του  $\beta$  υποδοχέα της E2 (ER $\beta$ ) και τη μείωση του  $\alpha$  υποδοχέα της E2 (ER $\alpha$ ). Η ενεργοποίηση του ER $\beta$  οδηγεί στην αύξηση του υποδοχέα 5HT2A, ενώ η ενεργοποίηση του ER $\alpha$  οδηγεί στην αύξηση του υποδοχέα 5HT1A με τη βοήθεια του πυρηνικού παράγοντα κάπα B (NFkB). Επομένως, η αύξηση της E2 προκαλεί αύξηση της πυκνότητας και της δεσμευτικής ικανότητας του υποδοχέα 5HT2A κάτι

το οποίο παρατηρείται για πρώτη φορά μετά την εμμηναρχή στις έφηβες κοπέλες. Η ενεργοποίηση του 5HT<sub>2A</sub> αυξάνει την ενδοκυττάρια συγκέντρωση των ιόντων ασβεστίου, με αποτέλεσμα να προκαλείται μεταβολή στην κυτταρική λειτουργία. Ακόμη, η ενεργοποίηση του 5HT<sub>2A</sub> έχει ως συνέπεια την ενεργοποίηση της πρωτεϊνικής κινάσης C (PKC). Η PKC ενεργοποιεί τους 5HT<sub>2A</sub>, οπότε οι 5HT<sub>1A</sub> υποδοχείς δεν μπορούν να μειώσουν την παραγωγή της σεροτονίνης με αρνητική ανάδραση, με συνέπεια να αυξάνουν οι συγκεντρώσεις της σεροτονίνης. Το φαινόμενο αυτό ενισχύεται και από την άμεση αναστολή της λειτουργίας των 5HT<sub>1A</sub> που προκαλεί η E<sub>2</sub>.

Όταν μειώνονται τα επίπεδα της E<sub>2</sub>, αίρεται η αναστολή των υποδοχέων 5HT<sub>1A</sub>, οι οποίοι ανταγωνίζονται τη δράση των 5HT<sub>2A</sub>. Η αυξημένη δράση των 5HT<sub>1A</sub> στο ανοσοποιητικό σύστημα οδηγεί σε εντονότερη μιτωτική δραστηριότητα με τη βοήθεια του c-AMP και της εξωκυτταρικής αντιδρώσας κινάσης (ERK). Επίσης, οι 5HT<sub>1A</sub> με αρνητικό αναδραστικό μηχανισμό δεν επιτρέπουν την αύξηση των επιπέδων της σεροτονίνης. Η επίτευξη μιας φυσιολογικής κατάστασης εξαρτάται από τη διατήρηση μιας ισορροπίας της δράσης μεταξύ των 5HT<sub>1A</sub> και 5HT<sub>2A</sub> υποδοχέων (69).

Επίσης, τα οιστρογόνα δρουν θετικά στην έκφραση των υποδοχέων της σεροτονίνης. Η χρόνια θεραπεία με οιστραδιόλη σε ποντίκια που είχαν υποστεί αφαίρεση των ωοθηκών είχε σαν αποτέλεσμα την αύξηση της πρόσληψης σεροτονίνης στον υποθάλαμο και το μετωπιαίο φλοιό κατά 20 με 30%. Επίσης, αυξήθηκε η ικανότητα σύνδεσης του RP62203, που αποτελεί τμήμα του μορίου της σεροτονίνης, σε συγκεκριμένες περιοχές του εγκεφάλου, όπως πρόσθιος μετωπιαίος φλοιός και ο οσφρητικός φλοιός, οι οποίες παίζουν σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση της διάθεσης και των γνωσιακών λειτουργιών. Γενικότερα, φαίνεται να επηρεάζουν τη διάθεση με το να αυξάνουν τη συγκέντρωση των υποδοχέων της σεροτονίνης σε σημαντικές περιοχές του εγκεφάλου (70).

Παράλληλα, τα οιστρογόνα φαίνεται ότι επηρεάζουν και τη νευρογένεση. Υποστηρίζεται ότι η κατάθλιψη σχετίζεται με αύξηση της νευροεκφύλισης και μείωση της νευρογένεσης. Ένας από τους κυριότερους νευροτροφικούς παράγοντες είναι ο BDNF (brain-derived neurotrophic factor). Έχει βρεθεί σε πειραματόζωα ότι η χορήγηση οιστρογόνων αυξάνει τη γονιδιακή έκφραση του BDNF σε συγκεκριμένες

περιοχές του εγκεφάλου και ιδιαίτερα στον ιππόκαμπο. Τα επίπεδα του BDNF μεταβάλλονται ακολουθώντας τις διακυμάνσεις των ορμονών που εμφανίζονται στον καταμήνιο κύκλο (71).

Ο θετικός ρόλος της ορμονικής θεραπείας υποκατάστασης στα αγγειοκινητικά και τα ψυχολογικά συμπτώματα πιθανώς να έχει σχέση με τις ενδορφίνες. Η εμμηνόπαυση σχετίζεται με μειωμένα επίπεδα β-ενδορφινών. Η από του στόματος χορήγηση ορμονικής θεραπείας υποκατάστασης οδηγεί σε αυξημένα επίπεδα β-ενδορφινών. Πολλές μελέτες υποστηρίζουν ότι οι γυναίκες με περιεμμηνοπαυσιακή κατάθλιψη επωφελούνται από την ορμονική θεραπεία με οιστρογόνα, ενώ κάποιες άλλες δεν βρίσκουν θετική συσχέτιση των ορμονών στη διάθεση. Οι συνηθισμένες δόσεις οιστρογόνων δεν βελτιώνουν τη διάθεση σε γυναίκες με μείζονα κατάθλιψη, αλλά έχουν σημαντική επίδραση στη διάθεση και στο συναίσθημα ευεξίας σε φυσιολογικές μη καταθλιπτικές εμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Το αποτέλεσμα αυτό, όμως, επηρεάζεται από διάφορους παράγοντες, όπως οι δόσεις των οιστρογόνων ή η συγχορήγηση προγεστινών.

## **Προγεσταγόνα και εγκέφαλος**

Οι γυναίκες που βρίσκονται σε ορμονική θεραπεία υποκατάστασης και έχουν φυσιολογική μήτρα είναι καλό να λαμβάνουν και προγεσταγόνα για να αντισταθμίσουν την υπερπλασία του ενδομητρίου που προκαλούν τα οιστρογόνα. Οι προγεστίνες που χρησιμοποιούνται στην ορμονική θεραπεία υποκατάστασης προέρχονται από την προγεστερόνη και από την 19-νορτεστοστερόνη. Τα παράγωγα της προγεστερόνης που χρησιμοποιούνται συνήθως είναι η κυπροτερόνη, η μεδροξυπρογεστερόνη, η μεδρογεστόνη και η δεύδρογεστερόνη, ενώ τα παράγωγα της 19-νορτεστοστερόνης είναι η νορεθιστερόνη και η λεβονοργεστρέλη. Δυστυχώς, η προγεστερόνη και τα παράγωγά της έχουν αντίθετη δράση από τα οιστρογόνα στον εγκέφαλο προκαλώντας δυσφορική διάθεση και μεταβολές της συμπεριφοράς σε ορισμένες γυναίκες. Φαίνεται, δηλαδή, ότι έχουν κατασταλτική δράση στο κεντρικό νευρικό σύστημα, η οποία προκαλείται από τους ενεργούς μεταβολίτες της προγεστερόνης, όπως η πρεγνενολόνη και η αλλοπρεγνενολόνη.

Οι προγεστίνες επηρεάζουν αρνητικά τη διάθεση ενισχύοντας τη δράση της μονοαμινοξειδάσης (ΜΑΟ) και την ανασταλτική δράση του γ-αμινοβουτυρικού (GABA). Σε γυναίκες που έχουν υποβληθεί σε ολική υστερεκτομή τα επίπεδα των ενδογενών οπιοειδών είναι χαμηλά. Η συγχορήγηση μεδροξυπρογεστερόνης και οιστρογόνων προκαλεί μεγαλύτερη αύξηση των ενδογενών οπιοειδών από ότι προκαλούν τα οιστρογόνα από μόνα τους. Αντίθετα, η προσθήκη νομεγεστρόλης, κυπροτερόνης ή κολπικής προγεστερόνης δε μεταβάλλει τη θετική επίδραση που έχουν τα οιστρογόνα στο οπιοεινεργικό σύστημα.

Υπάρχουν λίγα στοιχεία σχετικά με την επίδραση των προγεστινών στις ανώτερες νοητικές λειτουργίες. In vitro μελέτες έχουν δείξει ότι οι διάφορες προγεστίνες προκαλούν διαφορετικό αποτέλεσμα στο μεταβολισμό των νευρώνων. Συγκεκριμένα, ενώ η προγεστερόνη και η 19 νορπρογεστερόνη, μόνες τους ή σε συνδυασμό με οιστρογόνα αυξάνουν την αντιαποπτωτική έκφραση της bcl-2 στους νευρώνες, η μεδροξυπρογεστερόνη μπλοκάρει την επαγόμενη από τα οιστρογόνα έκφραση της bcl-2.

## **Ανδρογόνα και εγκέφαλος**

Τα ανδρογόνα παίζουν σημαντικό ρόλο στη γυναικεία σεξουαλικότητα και λίμπιντο. Η πτώση των επιπέδων τους συμβάλλει σημαντικά στη μείωση της σεξουαλικής επιθυμίας που βιώνουν οι εμμηνόπαυσιακές γυναίκες. Τα οιστρογόνα αν και βελτιώνουν τη σεξουαλική απόλαυση με το να μειώνουν την ξηρότητα του κόλπου και τη δυσπαρέυνεια δεν επιδρούν στη λίμπιντο. Πολλές μελέτες έχουν δείξει ότι η θεραπεία υποκατάστασης με ανδρογόνα σε γυναίκες που έχουν υποβληθεί σε υστερεκτομή επηρεάζει τη λίμπιντο, τη σεξουαλική λειτουργία και το αίσθημα ευεξίας. Γενικά, τα ανδρογόνα χρησιμοποιούνται ελάχιστα ως ορμονική υποκατάσταση στην εμμηνόπαυση. Συνιστώνται, κυρίως, σε νέες γυναίκες που έχουν υποστεί χειρουργική εμμηνόπαυση ή εμφάνισαν πρόωμη εμμηνόπαυση και εμφανίζουν κατάπτωση, ελαττωμένη λίμπιντο και ενέργεια παρά τη χορήγηση οιστρογόνων και προγεστερόνης.



Η θεραπεία με δευδροεπιανδροστερόνη (DHEA) ή με το θειϊκό της εστέρα (DHEAS) αποτελεί τμήμα της ορμονικής θεραπείας υποκατάστασης με ανδρογόνα. Τα Δ5 ανδρογόνα θεωρούνται νευροενεργά στεροειδή, γιατί παράγονται στο κεντρικό νευρικό σύστημα και ρυθμίζουν τη νευρωνική διεγερσιμότητα με το να μπλοκάρουν την επαγόμενη από το GABA μεταφορά του χλωρίου. Η γραμμική πτώση των DHEA και DHEAS στο πλάσμα με την άνοδο της ηλικίας οδηγεί στην υπόθεση ότι τα στεροειδή αυτά συσχετίζονται με το προσδόκιμο ζωής και τη γήρανση. Πρόσφατες μελέτες δείχνουν ότι η θεραπεία με DHEA προκαλεί σημαντική αύξηση στα επίπεδα της οιστραδιόλης και της οιστρονής. Επίσης, η DHEA συγκρατεί στο πλάσμα τα επίπεδα της β-ενδορφίνης, που αποτελεί δείκτη νευροενδοκρινικής λειτουργίας, και ρυθμίζει την απάντηση της β-ενδορφίνης σε συγκεκριμένα νευροενδοκρινικά ερεθίσματα (κλονιδίνη, ναλοξόνη και φλουοξετίνη). Τέλος, παρατηρείται μείωση των υποκειμενικών συμπτωμάτων της κλιμακτηρίου (68).

## Ορμονικοί δείκτες καταθλιπτικών περιεμμηνοπαυσιακών γυναικών

Η κλιμακτήριος αποτελεί μία περίοδο μεγάλης μεταβλητότητας της αναπαραγωγικής λειτουργίας, η οποία σε πολλές γυναίκες προδιαθέτει στην εμφάνιση κατάθλιψης. Πολλοί παράγοντες συμβάλλουν στην εμφάνιση κατάθλιψης την περίοδο αυτή μεταξύ των οποίων εξέχουσα θέση κατέχουν οι ορμονικές μεταβολές. Οι μεταβολές αυτές εξαρτώνται από το στάδιο της περιεμμηνόπαυσης. Συγκεκριμένα, τα τελικά στάδια μετάβασης στην εμμηνόπαυση χαρακτηρίζονται από έντονο υπογοναδισμό, σε αντίθεση με τα αρχικά στάδια που παρατηρούνται έντονες διακυμάνσεις των ορμονών και μάλιστα η οιστραδιόλη μπορεί να εμφανίζεται και αυξημένη. Άρα, η παθοφυσιολογία της περιεμμηνοπαυσιακής κατάθλιψης σχετίζεται με τις ορμονικές μεταβολές που χαρακτηρίζουν τα διάφορα στάδια της περιεμμηνόπαυσης (72). Στην τελική φάση της περιεμμηνόπαυσης παρατηρείται αύξηση της FSH στο πλάσμα με ταυτόχρονη μείωση των επιπέδων της οιστραδιόλης

Έχει παρατηρηθεί ότι η θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης με οιστραδιόλη αποτελεί επιτυχημένη θεραπεία της περιεμμηνοπαυσιακής κατάθλιψης. Η παρατηρούμενη βελτίωση των καταθλιπτικών συμπτωμάτων με την ορμονική υποκατάσταση δείχνει, αλλά δεν αποδεικνύει, τη συνεισφορά του υποοιστρογονισμού στις διαταραχές της διάθεσης. Μάλιστα, βρέθηκε ότι οι ευεργετικές επιπτώσεις της E2 εμφανίζονται και σε γυναίκες που δεν εμφανίζουν έντονο πρόβλημα εξάψεων. Είναι πιθανό, λοιπόν, ότι η θεραπευτική επίδραση των οιστρογόνων αντικατοπτρίζει τις ψυχοτρόπες ιδιότητές τους, παρά κάποια άμεση αποκατάσταση της ορμονικής ανεπάρκειας, η οποία αποτελεί προδιαθεσικό παράγοντα για την εμφάνιση κατάθλιψης (73).

Έχουν γίνει διάφορες μελέτες σχετικά με τα επίπεδα των ορμονών στο πλάσμα και την εμφάνιση κατάθλιψης στην εμμηνόπαυση. Χαμηλά επίπεδα **LH** παρατηρούνται σε καταθλιπτικές γυναίκες στην εμμηνόπαυση σε σχέση με φυσιολογικές (74), ενώ αυξημένα επίπεδα **FSH** συσχετίζονται με κατάθλιψη σε μία (75) αλλά όχι σε άλλες δύο μελέτες (76,77). Όμως, έχει υποστηριχθεί ότι οι μεταβολές του άξονα υποθαλάμου-ωοθηκών σχετίζεται με την εμφάνιση κατάθλιψης, αφού τα καταθλιπτικά συμπτώματα μεταβάλλονται παράλληλα και αντίστοιχα με την FSH σε καταθλιπτικές περιεμμηνοπαυσιακές γυναίκες (72)

Έχει διατυπωθεί η υπόθεση ότι οι καταθλιπτικές περιεμμηνοπαυσιακές γυναίκες έχουν χαμηλότερα επίπεδα οιστρογόνων από ότι οι κανονικές. Όμως, σε μελέτες που έγιναν οι καταθλιπτικές κλιμακτηριακές και εμμηνοπαυσιακές γυναίκες δεν εμφάνιζαν χαμηλότερα επίπεδα **E2** από ότι οι φυσιολογικές (76,77),. αν και χαμηλότερα επίπεδα οιστρονής **E1** έχουν παρατηρηθεί σε μία μελέτη (78). Παρομοίως δεν έχει βρεθεί κάποια συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων των οιστρογόνων (**E1,E2**) ή των ανδρογόνων (**τεστοστερόνη, ανδροστενδιόνη**) και της βαρύτητας των καταθλιπτικών συμπτωμάτων (79,80), με την εξαίρεση του ανδρογόνου δευδροεπιανδροστερόνη (**DHEA**) το οποίο έχει θετική επίδραση στην εμφάνιση ευεξίας και του θεικού μεταβολίτη (**DHEAS**), ο οποίος εμφανίζει αρνητική συσχέτιση με την καταθλιπτική διάθεση (81).

Σημαντικός είναι ο ρόλος των ορμονών στην εμφάνιση εξάψεων στις περιεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Έχει βρεθεί ότι χαμηλά επίπεδα **E2** και αυξημένα επίπεδα **FSH** στο πλάσμα εμφανίζονται σε περιεμμηνοπαυσιακές γυναίκες που εμφανίζουν εξάψεις, κάτι το οποίο δεν παρατηρείται στις αντίστοιχες γυναίκες που δεν εμφανίζουν εξάψεις (82). Επίσης, οι γυναίκες που εμφανίζουν εξάψεις έχουν υψηλότερες τιμές ελεύθερης τεστοστερόνης και **LH** στο πλάσμα, ενώ εμφανίζουν χαμηλότερες τιμές τεστοστερόνης και **E2** (81). Η συχνότητα των εξάψεων είναι μεγαλύτερη τα δύο πρώτα χρόνια μετά την τελευταία έμμηνο ρύση και μειώνονται με την πάροδο του χρόνου, ενώ φαίνεται ότι οι εξάψεις σχετίζονται άμεσα με την πτώση των οιστρογόνων,

Στο σημείο αυτό θα πρέπει να τονιστεί ότι παρατηρείται και το αντίθετο φαινόμενο, δηλαδή η κατάθλιψη να επηρεάζει τους ορμονικούς δείκτες. Συγκεκριμένα, έχει παρατηρηθεί ότι γυναίκες με ιστορικό μείζονας κατάθλιψης παρουσιάζουν γρήγορα πτώση της ωοθηκικής λειτουργίας, κάτι το οποίο φαίνεται από το γεγονός ότι μπαίνουν στην κλιμακτήριο σε μικρότερη ηλικία. Οι καταθλιπτικές γυναίκες εμφανίζουν στο πλάσμα αυξημένες τιμές **FSH** και **LH** και μειωμένες τιμές οιστραδιόλης, σε σχέση με φυσιολογικές γυναίκες (83). Μάλιστα, όσο βαρύτερα είναι τα καταθλιπτικά συμπτώματα τόσο αυξημένες είναι οι τιμές της **FSH** (84).

Όπως αναφέρθηκε τα οιστρογόνα έχουν την ικανότητα να τονώνουν το αίσθημα ευεξίας στις εμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Πολλές φορές, όμως, μεσήλικες

γυναίκες παραπονούνται για μειωμένη λίμπιντο, αίσθημα κόπωσης και κακή διάθεση. Υπάρχουν αυξημένες ενδείξεις ότι τα συμπτώματα αυτά των εμμηνοπαυσιακών γυναικών εξαλείφονται από τη θεραπεία με ανδρογόνα και ότι είναι συνέπεια της ανεπάρκειας των ανδρογόνων, η οποία εκφράζεται με τα χαμηλά επίπεδα τεστοστερόνης στο πλάσμα. Για το λόγο αυτό η προσθήκη ανδρογόνου στην ορμονική θεραπεία υποκατάστασης συμβάλλει σημαντικά στην εμφάνιση αισθήματος ευεξίας στις εμμηνοπαυσιακές γυναίκες.

Η τεστοστερόνη επιδρά και στη διάθεση του άνδρα, ανάλογα με τη συγκέντρωσή της στο πλάσμα. Υψηλά επίπεδα τεστοστερόνης στο πλάσμα συσχετίζονται με αντικοινωνική συμπεριφορά, συζυγική κακομεταχείριση, ριψοκίνδυνη συμπεριφορά και ανεργία. Η επιθετική και ανταγωνιστική συμπεριφορά εξαρτώνται άμεσα από τα επίπεδα της τεστοστερόνης. Αθλητές που χρησιμοποιούν υψηλές δόσεις αναβολικών-ανδρογονικών στεροειδών υποφέρουν συχνότερα από κατάθλιψη σε σύγκριση με το γενικό πληθυσμό. Αντίθετα, όταν τα επίπεδα της τεστοστερόνης είναι χαμηλότερα από τα φυσιολογικά, τότε η χορήγηση τεστοστερόνης έχει ως αποτέλεσμα τη βελτίωση της διάθεσης και την αποτροπή εμφάνισης κατάθλιψης.

Στις γυναίκες έχουν γίνει μελέτες σχετικά με την επίδραση της τεστοστερόνης στην εμφάνιση κατάθλιψης, με αντικρουόμενα, όμως, αποτελέσματα. Χαμηλές τιμές τεστοστερόνης μπορούν να προκαλέσουν κατάθλιψη σε γυναίκες με ολική υστερεκτομή, αλλά και τα υψηλά επίπεδα τεστοστερόνης μπορούν επίσης να προκαλέσουν κατάθλιψη. Γυναίκες με ενδομητρίωση που υποβάλλονται σε θεραπεία με αγωνιστές GnRH εμφανίζουν σημαντική πτώση της οιστραδιόλης, της τεστοστερόνης και της προγεστερόνης με ταυτόχρονη αύξηση της εμφάνισης κατάθλιψης. Κάποιες από τις γυναίκες αυτές απαντούν στη θεραπεία με SSRI.

Έχει βρεθεί άμεση συσχέτιση μεταξύ της τεστοστερόνης και της εγκληματικότητας στους άνδρες και τις γυναίκες. Η κατάθλιψη ως αποτέλεσμα εγκληματικής συμπεριφοράς εξαρτάται άμεσα από τα επίπεδα της τεστοστερόνης στη γυναίκα. Πρόσφατη μελέτη έδειξε ότι οι τιμές της τεστοστερόνης στις γυναίκες, λίγο πριν και λίγο μετά τον τοκετό σχετίζονται με κατάθλιψη και οργή που εμφανίστηκαν λίγο αργότερα.

Η δευδροεπιανδροστερόνη μπορεί να θεωρηθεί πρόδρομη ουσία της τεστοστερόνης. Η Rancho Bernardo Study έδειξε ότι τα επίπεδα της DHEAS είναι αντιστρόφως ανάλογα με την καταθλιπτική διάθεση ανεξαρτήτως ηλικίας, φυσικής δραστηριότητας και μεταβολής βάρους. Διάφοροι ερευνητές χορήγησαν DHEA για την αντιμετώπιση της δυσθυμίας που εμφανίζεται στη μέση ηλικία. Σε μία από αυτές τις μελέτες φάνηκε ότι τα πρώτα αποτελέσματα εμφανίστηκαν 3 εβδομάδες από την έναρξη της θεραπείας. Συγκεκριμένα τα συμπτώματα που βελτιώθηκαν σημαντικά ήταν η ανηδονία, η έλλειψη ενεργητικότητας, η έλλειψη κινήτρου, η μελαγχολία και η ανικανότητα διαχείρισης καταστάσεων. Αντίθετα, η DHEA δεν είχε καμία επίδραση στις ανώτερες νοητικές λειτουργίες και στις διαταραχές ύπνου.

Η ανεπάρκεια τεστοστερόνης στις γυναίκες έχει ως αποτέλεσμα την εμφάνιση μιας ομάδας συμπτωμάτων, όπως οι διαταραχές της διάθεσης, η σεξουαλική δυσλειτουργία και η οστεοπόρωση.

Αν και η πλειοψηφία των καταθλιπτικών ασθενών απαντούν καλά στη θεραπεία, υπάρχει ένα 30-45% που δεν ανταποκρίνεται. Σε αυτές τις περιπτώσεις γίνεται τροποποίηση της δοσολογίας του φαρμάκου και αν και πάλι δεν υπάρχει αποτελεσματικότητα γίνεται αλλαγή αντικαταθλιπτικού. Πριν γίνει αυτό μπορεί να επιλεγεί η λύση της ενίσχυσης της αγωγής με λίθιο ή θυρεοειδικές ορμόνες. Στο πλαίσιο αυτό μελέτες που έγιναν έδειξαν ότι η ενίσχυση με τεστοστερόνη μπορεί να είναι αποτελεσματική στην αντιμετώπιση της κατάθλιψης.

Ένα σημαντικό πρόβλημα που εμφανίζεται στην εμμηνόπαυση είναι η Δυσπαρεύνεια. Παραδοσιακά αντιμετωπίζεται με τη χρήση οιστρογόνων, τα οποία καταπολεμούν την ξηρότητα του κόλπου. Παράλληλα, μπορούν να χορηγηθούν ανδρογόνα, τα οποία αυξάνουν τη μάζα της κλειτορίδας, που είναι μυς, και για το λόγο αυτό χορηγούνται τοπικά στην κλειτορίδα (85).

Η θεική δευδροεπιανδροστερόνη (DHEA-S) είναι παρούσα σε υψηλές συγκεντρώσεις στην περιφέρεια, αλλά παράγεται και στον εγκέφαλο. Η DHEA-S μπορεί να επηρεάσει τη διάθεση με τη δράση που ασκεί στους υποδοχείς GABA<sub>A</sub>.

Συμπερασματικά, η περιεμμηνοπαυσιακή κατάθλιψη δε φαίνεται να σχετίζεται με χαμηλά επίπεδα οιστρογόνων και ανδρογόνων, με εξαίρεση την DHEAS που εμφανίζεται μειωμένη στις καταθλιπτικές γυναίκες (86).

## Ο ρόλος του θυρεοειδή στην περιεμμηνοπαυσιακή κατάθλιψη

Η επίδραση της θυρεοειδικής λειτουργίας στον εγκέφαλο είναι ένα θέμα που άρχισε να μελετάται εδώ και πολύ καιρό. Η πρώτη αναφορά αποδίδεται στον Parry το 1786. Έναν αιώνα αργότερα, το 1873 ο Γκαλ υποστήριξε ότι υπάρχει συσχέτιση ανάμεσα στο μυξοίδημα και στο κώμα. Η Επιτροπή της Κλινικής Κοινότητας του Λονδίνου επιβεβαίωσε αυτή τη συσχέτιση το 1888, αναφέροντας ότι το 36% των ασθενών με μυξοίδημα είχαν επίσης συμπτώματα φρενοβλάβειας. Το 1949, ο Άσερ περιέγραψε τη συσχέτιση μεταξύ υποθυρεοειδισμού και φρενοβλάβειας σε 14 κλινικές περιπτώσεις, τις οποίες ονόμασε «η τρέλα του μυξοιδήματος». Επίσης, ανέφερε ότι η μελαγχολική κατάσταση που παρατηρείται στον υποθυρεοειδισμό μπορεί να αναστραφεί με τη χρησιμοποίηση θυρεοειδικών ορμονών. Η παρατήρηση αυτή βοήθησε τους γιατρούς να δοκιμάσουν την αποτελεσματικότητα των ορμονών αυτών στην αντιμετώπιση της κατάθλιψης.

Στη συνέχεια, αποδείχθηκε ότι οι θυρεοειδικές ορμόνες και κυρίως η T4, είναι απαραίτητες για τη φυσιολογική ωρίμανση, ανάπτυξη και λειτουργία του εμβρυϊκού εγκεφάλου. Αντίθετα, χαμηλά επίπεδα θυρεοειδικών ορμονών στην εγκυμοσύνη σχετίζονται με καθυστέρηση στην νευροψυχοκινητική ανάπτυξη του παιδιού. Οι θυρεοειδικές ορμόνες ρυθμίζουν την κυτταρική και τη φυσιολογική ανάπτυξη των νευρώνων και της συναπτογένεσης, ενώ οι υποδοχείς τους είναι ευρέως κατανομημένοι στο κεντρικό νευρικό σύστημα (87,88,89).

Οι θυρεοειδικές ορμόνες L-3,5,3',5'-τετραϊδοθυρονίνη (T4) και L-3,5,3' τριϊδοθυρονίνη (T3) παράγονται από κοκκιώδη επιθηλιακά κύτταρα του θυρεοειδή αδένος. Η παραγωγή αυτή προϋποθέτει την ύπαρξη ικανής ποσότητας ιωδίου και αυξάνεται από τη θυρεοτρόπο ορμόνη (TSH), η οποία παράγεται από την υπόφυση. Ένα τμήμα της T4 μετατρέπεται σε T3 πριν από την απελευθέρωσή τους στο αίμα. Οι διαδικασίες αυτές βρίσκονται κάτω από τον έλεγχο της TSH ή άλλων πρωτεϊνών που συνδέονται με τον υποδοχέα της TSH. Πάντως, το μεγαλύτερο ποσοστό της T3 (80-85%) προέρχεται από μετατροπή της T4 που δεν γίνεται στο θυρεοειδή αλλά σε περιφερικούς ιστούς, όπως το ήπαρ και ο νεφρός. Η ισορροπία ανάμεσα στην παραγωγή και την αποδόμηση ρυθμίζεται από την διατροφή, μη θυρεοειδικές παθήσεις, από την άσκηση, από την εγκυμοσύνη και από τα φάρμακα. Λιγότερο από 1% από τη συγκέντρωση των ορμονών είναι ελεύθερο στο πλάσμα (FT3, FT4). Τα

επίπεδα των θυρεοειδικών ορμονών ρυθμίζονται από τον άξονα υποθάλαμος- υπόφυση-θυρεοειδής αδένας (90).

Έχει παρατηρηθεί ότι τα επίπεδα της TSH αυξάνουν με την πάροδο του χρόνου και μάλιστα στις εμμηνοπαυσιακές γυναίκες είναι υψηλότερα σε σχέση με άντρες αντίστοιχης ηλικίας. Τα ποσοστά εμφάνισης θυρεοειδοπάθειας σε εμμηνοπαυσιακές γυναίκες είναι τα ακόλουθα: 2,4% πάσχουν από κλινική θυρεοειδοπάθεια, ενώ 23,2% εμφανίζουν υποκλινική βλάβη. Στις γυναίκες με υποκλινική θυρεοειδοπάθεια, το 73,8% αφορά υποθυρεοειδισμό, ενώ το 26,2% υπερθυρεοειδισμό. Το ποσοστό του καρκίνου του θυρεοειδούς αυξάνει ανάλογα με την ηλικία. Τα συμπτώματα της θυρεοειδοπάθειας είναι παρόμοια με την εμμηνοπαυσιακή συμπτωματολογία και για το λόγο αυτό οι κλινικές αυτές οντότητες είναι δύσκολο να διαχωριστούν μεταξύ τους. Δεν πρέπει όμως να ξεχνάμε ότι η εμφάνισή τους δεν συνεπάγεται πάντοτε την παρουσία κλινικών συμπτωμάτων. Πάντως, είναι σημαντικό ότι ένας ήπιος υποθυρεοειδισμός μπορεί να προκαλέσει μία μεγάλη ποικιλία κλινικών συμπτωμάτων, όπως κατάθλιψη, διαταραχές μνήμης, γνωστικά ελλείμματα, νευρομυϊκά ενοχλήματα. Υπάρχει επίσης καρδιαγγειακός κίνδυνος που προκαλείται από τα αυξημένα επίπεδα στο πλάσμα ολικής χοληστερόλης, με αύξημένη LDL και μειωμένη HDL. Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες μπορούν να βελτιωθούν ή και να διορθωθούν με την προσθήκη στην αγωγή της L-Thyroxine. Οπότε είναι καλό στις περιεμμηνοπαυσιακές γυναίκες να κάνουν έναν έλεγχο θυρεοειδούς (91).

Όσον αφορά στην επίδραση της θυρεοειδικής λειτουργίας στην γυναικολογική ενδοκρινολογία έχει αναφερθεί ότι ο υπερθυρεοειδισμός αυξάνει, ενώ ο υποθυρεοειδισμός μειώνει τα επίπεδα στο πλάσμα των οιστρογόνων και της SHBG [sex-hormone –binding protein globulin] (92,93). Η παρατήρηση αυτή συμβαδίζει με το γεγονός ότι στις εμμηνοπαυσιακές γυναίκες παρατηρούνται χαμηλότερα επίπεδα θυρεοειδικών ορμονών. Μάλιστα, έχει παρατηρηθεί ότι οι καλοήθεις παθήσεις του θυρεοειδούς αποτελούν παράγοντα κινδύνου για την έναρξη των συμπτωμάτων της εμμηνόπαυσης (94). Οι θυρεοειδικές ορμόνες φαίνεται ότι επηρεάζουν το μεταβολισμό των γυναικολογικών ορμονών καθώς και την υποθαλαμοϋποφυσιακή λειτουργία (95). Όμως, ο Bottiglionι υποστήριξε ότι οι μεταβολές των ορμονών του

θυρεοειδούς στις περιεμμηνοπαυσιακές γυναίκες είναι ανεξάρτητες του άξονα υποθάλαμος-υπόφυση (96).

Η ευθυρεοειδική κατάσταση βοηθάει στη φυσιολογική λειτουργία του εγκεφάλου. Αντίθετα, διαταραχές της θυρεοειδικής λειτουργίας μπορούν να προκαλέσουν μία σειρά ψυχιατρικών διαταραχών. Συγκεκριμένα, στον υπερθυρεοειδισμό μπορεί να εμφανισθούν άγχος, δυσφορία, ευμετάβλητο συναίσθημα, αϋπνία, έκπτωση ανωτέρων νοητικών λειτουργιών, ανησυχία, ιδέες συσχέτισης και παράνοια. Ο επιπολασμός της καταθλιπτικής διαταραχής σε ασθενείς με θυρεοτοξίκωση κυμαίνεται μεταξύ 31-69%, ενώ ο επιπολασμός των αγχώδων διαταραχών μεταξύ 33-61%. Αντίθετα, στον υποθυρεοειδισμό τα κύρια συμπτώματα είναι κατάθλιψη, άγχος, σωματοποίηση, διαταραχές μνήμης και μπορεί να εμφανισθούν ψυχωσικές διαταραχές και διπολική διαταραχή (97,98).

Υπάρχουν τρεις μορφές υποθυρεοειδισμού. Η πρώτη μορφή είναι ο πρωτοπαθής υποθυρεοειδισμός στον οποίο παρατηρούνται αυξημένα επίπεδα TSH και χαμηλά επίπεδα θυροξίνης και είναι συνήθως αυτοάνοσης αιτιολογίας. Η δεύτερη μορφή είναι ο υποκλινικός υποθυρεοειδισμός όπου ανιχνεύονται ελαφρώς αυξημένες τιμές TSH και φυσιολογικές T4. Η τρίτη μορφή είναι ο κεντρικός υποθυρεοειδισμός όπου παρατηρούνται φυσιολογικές ή ελαφρά χαμηλές τιμές TSH (99).

Έχουν προταθεί διάφορα επεξηγηματικά μοντέλα σχετικά με την αλληλεπίδραση θυρεοειδούς και κατάθλιψης. Πιθανολογείται ότι ο υποθυρεοειδισμός υποδηλώνει ευαισθησία στην ανάπτυξη καταθλιπτικής συμπτωματολογίας (97). Άλλη θεωρία υποστηρίζει ότι ο υποκλινικός υποθυρεοειδισμός χαμηλώνει τον ουδό για την εμφάνιση κατάθλιψης ή επαυξάνει τα καταθλιπτικά συμπτώματα (100). Έχει αναφερθεί και το αντίθετο, ότι η κατάθλιψη συμβάλλει στην ανάπτυξη αυτοάνοσης θυρεοειδίτιδας, η οποία οδηγεί τελικά σε υποθυρεοειδισμό (101).

Η αυτοάνοση αντίδραση περιλαμβάνει την ενεργοποίηση CD4 T λεμφοκυττάρων ειδικών για θυρεοειδικά αντιγόνα. Τα T λεμφοκύτταρα όταν ενεργοποιούνται διεγείρουν τα B λεμφοκύτταρα, τα οποία με τη σειρά τους παράγουν αντισώματα που στοχεύουν τη θυρεοσφαιρίνη (αποθηκευτική πρωτεΐνη των θυρεοειδικών ορμονών), την περοξειδάση ( ένζυμο που συμβάλλει στον τερματισμό της σύνθεσης των θυρεοειδικών ορμονών) και τον υποδοχέα της TSH. Στην κλινική



πράξη, η αύξηση του τίτλου των αντισωμάτων έναντι της περοξειδάσης (αντιθυρεοειδικά μικροσωμικά αντισώματα) αρκεί για να τεθεί η διάγνωση της χρόνιας αυτοάνοσης θυρεοειδίτιδας (102). Η αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα σχετίζεται με την εμφάνιση κατάθλιψης (103,104,105), αν και έχει διατυπωθεί και η αντίθετη άποψη, ότι η αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα δε σχετίζεται με την εμφάνιση κατάθλιψης (106).

Το 15% των καταθλιπτικών ασθενών εμφανίζει υποκλινικό υποθυρεοειδισμό. Η πλειοψηφία των ασθενών αυτών έχει και αντιθυρεοειδικά αντισώματα (107). Ειδικότερα, η επιλόχεια κατάθλιψη συνοδεύεται κατά μεγάλο βαθμό από αύξηση του τίτλου των θυρεοειδικών αντισωμάτων (108, 109).

Η φαρμακευτική αποκατάσταση ενός υποκλινικού υποθυρεοειδισμού σε καταθλιπτικούς ασθενείς θα μπορούσε να βοηθήσει και στην αντιμετώπιση της κατάθλιψης. Σε ευθυρεοειδικούς καταθλιπτικούς ασθενείς η χορήγηση θυρεοειδικών ορμονών δεν έχει αντικαταθλιπτική δράση. Όμως, η T3 χρησιμοποιείται ως επαύξηση της αντικαταθλιπτικής αγωγής στην κατάθλιψη που είναι ανθεκτική στα αντικαταθλιπτικά φάρμακα (110, 111). Χαρακτηριστικό είναι ότι στη STAR\*D μελέτη ξεκινούσε η αγωγή με σιταλοπράμη και σε περίπτωση αποτυχίας μία από τις εναλλακτικές λύσεις ήταν η προσθήκη T3. Μάλιστα, ο Nemeroff αναφέρει ότι το 25% των συγκεκριμένων καταθλιπτικών απαντάει στην προσθήκη της T3 (112,113). Επίσης, η T3 επιταχύνει τη δράση των αντικαταθλιπτικών (114).

Το επόμενο ερώτημα που προκύπτει είναι με ποιο μηχανισμό η T3 ενισχύει την αντικαταθλιπτική δράση των φαρμάκων. Υπάρχουν θεωρίες που αναφέρονται στη δράση των θυρεοειδικών ορμονών στο σεροτονινεργικό και στο νοραδρενεργικό σύστημα νευροδιαβιβαστών. Στο σύστημα της σεροτονίνης η T3 αυξάνει τα επίπεδα της σεροτονίνης στον εγκέφαλο μειώνοντας την αυτοανασταλτική επίδραση των προσυναπτικών 5HT-<sub>1A</sub> και 5HT-<sub>1B</sub> υποδοχέων (165). Η προσθήκη της T3 σε χλωριμιπραμίνη οδηγεί σε αύξηση των επιπέδων της σεροτονίνης που είναι υψηλότερη από ότι προκαλεί μόνη της η T3 ή η χλωριμιπραμίνη. Οι παρατηρήσεις αυτές προστίθενται σε προηγούμενες έρευνες που αναφέρουν χαμηλά επίπεδα σεροτονίνης σε ασθενείς με υποθυρεοειδισμό. Η δραστηριότητα της σεροτονίνης αυξάνεται με τη θεραπεία υποκατάστασης με T4.

Ο Kirkegaard (116) πρότεινε ένα μοντέλο αλληλεπίδρασης θυρεοειδούς και σεροτονίνης. Όπως είναι γνωστό η έκκριση της TRH (thyrotropin releasing hormone) από τον υποθάλαμο διεγείρει την έκκριση της TSH (thyroid stimulating hormone) από την υπόφυση, η οποία με τη σειρά της διεγείρει την έκκριση των θυρεοειδικών ορμονών. Η σεροτονίνη αναστέλλει την έκκριση της TRH. Έτσι, στην κατάθλιψη που έχουμε μειωμένα επίπεδα σεροτονίνης, θα έχουμε αυξημένα επίπεδα TRH και συνεπώς και TSH. Η TSH αυξάνεται περαιτέρω και από το γεγονός ότι στην κατάθλιψη μειώνεται η σωματοστατίνη, η οποία προκαλεί αναστολή της έκκρισης της TSH. Τα αυξημένα επίπεδα TSH οδηγούν σε αυξημένη παραγωγή θυρεοειδικών ορμονών T3 και T4. Λόγω αρνητικής ανάδρασης, η αύξηση των T3 και T4 προκαλεί μείωση της TSH, μέχρι να φτάσουμε σε ένα επίπεδο ισορροπίας. Έτσι σε καταθλιπτικούς ασθενείς έχει παρατηρηθεί μείωση της TSH και αύξηση της T4 (117,118), αν και ο Brouwer ανακοίνωσε αυξημένα επίπεδα TSH στους καταθλιπτικούς ασθενείς (119)

Η T3 αυξάνει τα επίπεδα σεροτονίνης στον εγκέφαλο των ποντικών (120). Στον άνθρωπο η αύξηση της σεροτονίνης στο πλάσμα οδηγεί σε αύξηση της T3 και η θεραπεία του υπερθυρεοειδισμού προκαλεί μείωση των επιπέδων της σεροτονίνης.

Στον εγκέφαλο η παραγωγή της T3 γίνεται με αποϊωδίωση της T4. Αυτή η μετατροπή της T4 σε T3 πραγματοποιείται με τη βοήθεια ειδικών ενζύμων, των δεϊοδινασών. Αυτές διακρίνονται σε τρία είδη, την DI, την DII και την DIII. Στον ανθρώπινο εγκέφαλο υπάρχουν μόνο η DII και η DIII. Η DII αυξάνει την παραγωγή της T3 στον εγκέφαλο και στην υπόφυση, με συνέπεια να αυξάνεται η τοπική παραγωγή σεροτονίνης. Αντίθετα, η DIII μειώνει τη συγκέντρωση της T3 και κατ' επέκταση και της σεροτονίνης στον εγκεφαλικό ιστό.

Στα ένζυμα αυτά δρουν και τα αντικαταθλιπτικά φάρμακα. Συγκεκριμένα, το λίθιο (121), η δεσιπραμίνη (122), η καρβαμαζεπίνη (123) και η φλουοξετίνη (124) ενισχύουν τη δραστηριότητα της DII, με συνέπεια να αυξάνουν τη συγκέντρωση της T3 στον εγκέφαλο. Το ίδιο ισχύει και με τη στέρηση ύπνου, ως τρόπος αντιμετώπισης της κατάθλιψης (125). Ταυτόχρονα, το λίθιο, η καρβαμαζεπίνη και η φλουοξετίνη αναστέλλουν τη δραστηριότητα της DIII, με αποτέλεσμα να αυξάνεται περαιτέρω η συγκέντρωση της T3.

Συμπερασματικά, η δράση των αντικαταθλιπτικών φαρμάκων στις DII και DIII, προκαλούν αύξηση της T3 στον εγκέφαλο, οπότε αυξάνεται και η σεροτονίνη και με τον τρόπο αυτό βοηθούν στην αντιμετώπιση της κατάθλιψης.

Αλλά και η νορεπινεφρίνη φαίνεται να σχετίζεται με το θυρεοειδή. Συγκεκριμένα, η T3 στον εγκέφαλο χρησιμοποιεί τις οδούς της νορεπινεφρίνης και πιθανολογείται ότι είτε παίζει ρυθμιστικό ρόλο στη δράση της νορεπινεφρίνης είτε λειτουργεί η ίδια η T3 ως νευροδιαβιβαστής. Διέρχεται από τον υπομέλانا τόπο, μεταφέρεται σε κύτταρα στόχους μέσω νευραξόνων και στη συνέχεια εγκαταλείπει το νευρικό κύτταρο και δρα στο κύτταρο στόχο. Δηλαδή, λειτουργεί παρόμοια και παράλληλα με την νορεπινεφρίνη (126).

Στο σημείο αυτό θα ήταν χρήσιμο να διερευνηθεί και η αντίθετη υπόθεση, δηλαδή πώς επηρεάζουν τα αντικαταθλιπτικά το θυρεοειδή. Οι περισσότερες μελέτες αναφέρονται στη δράση των τρικυλικών αντικαταθλιπτικών. Το συμπέρασμα που φαίνεται να προκύπτει είναι ότι τα αντικαταθλιπτικά προκαλούν μία ελάττωση της θυρεοειδικής λειτουργίας, όπως φαίνεται από τα επίπεδα των θυρεοειδικών ορμονών στο πλάσμα. Μείωση της T4 ή της FT4 παρατηρείται κατά τη διάρκεια αντικαταθλιπτικής αγωγής με φάρμακα που δρουν στο νοραδρενεργικό και στο ντοπαμινεργικό σύστημα, όπως η δεσιπραμίνη και η μαπροτιλίνη. Αντίθετα, φάρμακα με σεροτονινεργική δράση, όπως οι εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SSRIs) δεν είναι ξεκάθαρο πώς επιδρούν στο θυρεοειδή. Υπάρχει μία μελέτη (127) που αναφέρει μείωση των επιπέδων T3 ύστερα από θεραπεία με φλουοξετίνη, ενώ σε άλλη μελέτη η σερτραλίνη αύξησε τα επίπεδα της T4 και μείωσε τα επίπεδα της TSH (128). Σχετικά με τη μιρταζαπίνη, η οποία δεν ανήκει στα SSRIs αλλά έχει και σεροτονινεργική δράση, βρέθηκε ότι προκαλεί μείωση των επιπέδων της FT4 και αύξηση των επιπέδων της FT3 (129). Εδώ θα πρέπει να τονιστεί ότι οι αυξομειώσεις των θυρεοειδικών ορμονών που προκαλούνται από τα αντικαταθλιπτικά βρίσκονται μέσα στα φυσιολογικά πλαίσια (130).

Η στενή σχέση μεταξύ θυρεοειδούς και κατάθλιψης αποδεικνύεται και από μία ακόμη παρατήρηση. Όπως προαναφέρθηκε η έκκριση TRH από τον υποθάλαμο προκαλεί έκκριση της TSH από την υπόφυση. Στους καταθλιπτικούς παρατηρείται μειωμένη απάντηση της TSH στην έκκριση της TRH σε ποσοστό γύρω στο 45%. Όμως το φαινόμενο αυτό δεν είναι ειδικό για την κατάθλιψη, αφού παρατηρείται και

σε άλλες ψυχιατρικές διαταραχές, όπως ο αλκοολισμός, η εξάρτηση από ηρωίνη και κοκαΐνη, η βουλιμία, η μεταιχμιακή διαταραχή προσωπικότητας, η μανία και η σχιζοφρένεια.

Οι τιμές των θυρεοειδικών ορμονών στο πλάσμα δεν αντικατοπτρίζουν πάντα και τις τιμές τους στο Κεντρικό Νευρικό Σύστημα (ΚΝΣ). Δηλαδή, μπορεί στο πλάσμα να έχουμε φυσιολογικές τιμές θυρεοειδικών ορμονών, αλλά στο ΚΝΣ να υπάρχει εικόνα υποθυρεοειδισμού. Στην κατάσταση αυτή σημαντικό ρόλο παίζει η ορμόνη τρανσθυρετίνη.

Η τρανσθυρετίνη είναι μία πρωτεΐνη που δεσμεύει τις θυρεοειδικές ορμόνες. Παράγεται στον εγκέφαλο από τα χοριοειδή πλέγματα των κοιλιών και εκκρίνεται στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό (ΕΝΥ). Η τρανσθυρετίνη παράγεται επίσης και από το ήπαρ και εκκρίνεται στην αιματική κυκλοφορία όπου έχει περιορισμένο ρόλο, αφού η κύρια πρωτεΐνη δέσμευσης των θυρεοειδικών ορμονών είναι η TBG (Thyroid Binding Globulin). Συνεπώς, μειωμένα επίπεδα τρανσθυρετίνης στον εγκέφαλο προκαλούν μείωση προσφοράς θυρεοειδικών ορμονών στον εγκεφαλικό ιστό, ενώ περιφερικά υπάρχει εικόνα ευθυρεοειδισμού (131,132).

Η μελέτη της λειτουργίας του θυρεοειδούς σε καταθλιπτικές περιεμμηνοπαυσιακές γυναίκες έδειξε ότι βρέθηκαν υψηλότερα επίπεδα T3 και TSH σε σχέση με τις φυσιολογικές (76).

## 4<sup>ο</sup> Κεφάλαιο

### Ο ρόλος των εξάψεων στην περιεμμηνοπαυσιακή κατάθλιψη

#### Γενικά

Ένας από τους κυριότερους παράγοντες που σχετίζονται με την εμφάνιση περιεμμηνοπαυσιακής κατάθλιψης είναι τα αγγειοκινητικά συμπτώματα (37,133,134). Για το λόγο αυτό θα αναφερθούμε αρχικά στην αντιμετώπισή τους και στη συνέχεια θα αναφερθούμε γενικότερα στην αντιμετώπιση της περιεμμηνοπαυσιακής κατάθλιψης.

Τα αγγειοκινητικά συμπτώματα είναι πιο γνωστά με τον όρο εξάψεις. Πρόκειται για ένα περιοδικά εμφανιζόμενο αίσθημα έντονης θερμότητας που καλύπτει κυρίως το άνω μέρος του σώματος και το πρόσωπο. Τη νύχτα συνοδεύονται από εφίδρωση, διαταράσσουν τον ύπνο και αναφέρονται ως νυκτερινοί ιδρώτες. Με τον όρο αγγειοκινητικά συμπτώματα αναφερόμαστε στις εξάψεις και στους νυκτερινούς ιδρώτες.

Η ακριβής αιτία των εξάψεων δεν έχει διευκρινιστεί πλήρως. Εικάζεται ότι η πτώση του επιπέδου των οιστρογόνων ενοχοποιείται αν και από μόνη της δεν μπορεί να καθορίσει τη συχνότητα και τη βαρύτητα των εξάψεων. Στις περισσότερες περιπτώσεις οι εξάψεις είναι ήπιες έως μέτριες και αποδράμουν από μόνες τους χωρίς θεραπεία.

Η συχνότητά τους είναι μεγάλη στην κλιμακτήριο και κατά τα δύο πρώτα χρόνια της εμμηνόπαυσης. Διαρκούν συνήθως από έξι μήνες έως δύο χρόνια αν και μερικές γυναίκες τις εμφανίζουν για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα που μπορεί να φτάσει και τα δέκα χρόνια. Στην κλιμακτήριο η συχνότητά τους ποικίλλει ανάλογα με την κάθε γυναίκα. Συνήθως υπάρχει ένας κιρκάδιος ρυθμός με την κορύφωση να εμφανίζεται τις πρώτες απογευματινές ώρες, περίπου τρεις ώρες μετά την υψηλότερη θερμοκρασία του σώματος (135). Πάντως, η συχνότητά τους επηρεάζεται σημαντικά από φυλετικούς και εθνολογικούς παράγοντες. Το 75% των Αμερικανίδων έχει εξάψεις κατά τη διάρκεια της κλιμακτηρίου (136), ενώ το αντίστοιχο ποσοστό είναι 10% για το Χονγκ-Κονγκ (137), 62% για την Αυστραλία (82), 68% για τον Καναδά (138) και 83% για τη Μεγάλη Βρετανία (139,140). Σύμφωνα με την έρευνα SWAN οι

Αφροαμερικανίδες εμφανίζουν τα υψηλότερα ποσοστά εξάψεων (45,6%) ακολουθούμενες από τις Ισπανίδες (35,4%), τις Καυκάσιες (31,2%), τις Κινέζες (20,5%) και τις Γιαπωνέζες (17,6%) (141).

Μετά από υστερεκτομή τα αγγειοκινητικά συμπτώματα είναι πιο έντονα από αυτά που εμφανίζονται σε φυσιολογική εμμηνόπαυση. Ακόμη, η προεμμηνορυσιακή δυσφορική διαταραχή σχετίζεται με αυξημένη συχνότητα εξάψεων στην κλιμακτήριο. Υψηλές περιβαλλοντικές θερμοκρασίες συνδέονται με αυξημένο αριθμό εξάψεων, ενώ το αντίθετο συμβαίνει με χαμηλές θερμοκρασίες του περιβάλλοντος (142,143). Επίσης, ο αυξημένος δείκτης μάζας σώματος οδηγεί σε αύξηση τη συχνότητας των εξάψεων (141). Περισσότερες εξάψεις εμφανίζονται και στις καπνίστριες και ιδίως σε αυτές που καπνίζουν πολλά τσιγάρα (144,145). Αντίθετα, η άσκηση μειώνει τον αριθμό των εξάψεων. Τέλος, το χαμηλό κοινωνικοοικονομικό επίπεδο αποτελεί παράγοντα κινδύνου για αυξημένη συχνότητα εξάψεων (141).

Πάντως, οι εξάψεις δεν παρατηρούνται αποκλειστικά στην εμμηνόπαυση. Εμφανίζονται και σε άλλες καταστάσεις, όπως οι βλάβες του θυρεοειδή, η επιληψία, οι λοιμώξεις, το ινσουλίνωμα, το φαιοχρωμοκύτωμα, το καρκινοειδές σύνδρομο, η λευχαιμία, οι όγκοι του παγκρέατος και οι αυτοάνοσες διαταραχές. Επίσης, φάρμακα όπως η ταμοξιφένη και η ραλοξιφένη προκαλούν εξάψεις.

Όπως προαναφέρθηκε τα μειωμένα επίπεδα οιστρογόνων φαίνεται ότι ενοχοποιούνται και κυρίως σε περιπτώσεις που έχουμε απότομη πτώση τους, όπως σε υστερεκτομή ή σε απόσυρση ορμονικής θεραπείας υποκατάστασης.

Πρόσφατα στοιχεία δείχνουν ότι η πυρηνική (core) θερμοκρασία του σώματος παίζει σημαντικό ρόλο στην εμφάνιση των εξάψεων. Αυτό γίνεται σε συνάρτηση με το εύρος της θερμοουδέτερης ζώνης. Φυσιολογικά αυτή βρίσκεται στους 0,4°C. Αντίθετα, στις εμμηνοπαυσιακές γυναίκες που έχουν έντονο πρόβλημα εξάψεων αυτή πρακτικά δεν υπάρχει (βρίσκεται στους 0°C), με αποτέλεσμα η οποιαδήποτε αύξηση της πυρηνικής θερμοκρασίας του σώματος να προκαλεί εξάψεις (146). Μάλιστα, λέγεται ότι τα αυξημένα επίπεδα νοραδρεναλίνης μειώνουν το εύρος της θερμοουδέτερης ζώνης, με αποτέλεσμα να προκαλούν εξάψεις.

Πριν από την εμφάνιση της έξαψης αυξάνεται η θερμοκρασία του δέρματος, η αιματική κυκλοφορία και ο καρδιακός ρυθμός. Η διάρκειά της είναι από 1 έως 5

λεπτά, αν και το 7% διαρκεί περισσότερο και το 17% διαρκεί λιγότερο. Η θερμοκρασία του δέρματος αυξάνει λόγω αγγειοδιαστολής. Είναι πιο έντονη στα δάκτυλα όπου μπορεί να φτάσει από 1 έως 7°C. Ταυτόχρονα εμφανίζεται ιδρώτας και μία αίσθηση θερμότητας που καταλαμβάνει κυρίως το πρόσωπο και γενικότερα το πάνω μέρος του σώματος. Ο καρδιακός ρυθμός αυξάνεται κατά 7 έως 15 παλμούς το λεπτό. Η θερμοκρασία του δέρματος επανέρχεται στα φυσιολογικά της επίπεδα μέσα σε 30 λεπτά περίπου.

### **Αντιμετώπιση των εξάψεων**

Πριν αναφερθούμε στην αντιμετώπιση των εξάψεων θα ήταν χρήσιμο να αναφέρουμε ότι οι εξάψεις εμφανίζουν το υψηλότερο placebo effect σε σχέση με οποιαδήποτε άλλη ιατρική κατάσταση. Σε καλά τυχαιοποιημένες μελέτες έχει βρεθεί ότι η χορήγηση placebo μείωσε τη συχνότητα των εξάψεων σε ποσοστό 51%.

Ο χαρακτηρισμός των εξάψεων από μέτριες έως σοβαρές προϋποθέτει να είναι τουλάχιστον 7 με 8 την ημέρα ή 60 την εβδομάδα. Ο διαχωρισμός αυτός είναι σημαντικός όσον αφορά την αντιμετώπισή τους. Και αυτό γιατί η ορμονική θεραπεία απευθύνεται στις γυναίκες που έχουν σοβαρές εξάψεις, ενώ γίνεται προσπάθεια με εναλλακτικές θεραπείες για γυναίκες με ήπιες έως μέτριες εξάψεις (147).

Σημαντικό ρόλο πριν από την έναρξη οποιασδήποτε θεραπείας παίζει η στάση της γυναίκας απέναντι στις εξάψεις. Αν αυτές δεν προκαλούν ιδιαίτερο πρόβλημα στη λειτουργικότητά της και οι ίδιες δεν εκφράζουν ιδιαίτερα παράπονα, τότε δε χρειάζεται θεραπεία ακόμα αν οι εξάψεις χαρακτηρίζονται ως σοβαρές. Συνήθως, πρόκειται για γυναίκες που καταλαβαίνουν το εφήμερο της συγκεκριμένης κατάστασης και γνωρίζουν ότι είναι ζήτημα χρόνου να αποδράμουν από μόνες τους. Για το λόγο αυτό δεν επιζητούν θεραπευτικά μέσα και προσπαθούν από μόνες τους να βρουν τρόπους για να αντιμετωπίσουν το πρόβλημά τους. Επίσης, η αποτελεσματικότητα της θεραπείας αξιολογείται με διαφορετικό τρόπο από την κάθε γυναίκα. Έτσι, κάποιες επιθυμούν την πλήρη εξάλειψη των εξάψεων, με συνέπεια να μην είναι ικανοποιημένες από τα περισσότερα θεραπευτικά μέσα που χρησιμοποιούμε, ενώ κάποιες άλλες επιθυμούν τη μείωση της συχνότητάς τους, έτσι ώστε να μην αποτελούν εμπόδιο στις καθημερινές τους δραστηριότητες. Συνεπώς, πριν αποφασιστεί οποιαδήποτε θεραπεία πρέπει να προηγείται ένας διάλογος με τη

γυναίκα, η οποία να ενημερώνεται για τις διάφορες εναλλακτικές λύσεις και να συμμετέχει ενεργά στην επιλογή της θεραπείας.

Σε γυναίκες που ζητούν θεραπεία για ήπιες εξάψεις, ως πρώτη επιλογή προτείνεται η αλλαγή του τρόπου ζωής. Στα πλαίσια αυτά είναι σημαντική η λήψη μέτρων για τη διατήρηση σταθερής της πυρηνικής θερμοκρασίας του σώματος. Αυτό επιτυγχάνεται με ελαφρύ ντύσιμο και με την κατανάλωση κρύων τροφίμων και ποτών. Ευεργετικές επιπτώσεις στην αντιμετώπιση των εξάψεων έχει και η σωματική άσκηση, αρκεί να μην ξεπερνώνται κάποια όρια γιατί στην περίπτωση αυτή μπορεί να επιδεινώσει την κατάσταση. Ακόμη, η απώλεια βάρους και η διακοπή του καπνίσματος φαίνεται να είναι χρήσιμες για τη μείωση των εξάψεων. Τέλος, οι τεχνικές χαλάρωσης, όπως οι ελεγχόμενες αναπνοές ανακουφίζουν τις γυναίκες που ταλαιπωρούνται από τις εξάψεις.

Αν αποτύχουν οι προαναφερθείσες μεταβολές στον τρόπο ζωής, η επόμενη επιλογή είναι η χρήση μη φαρμακευτικών ουσιών. Στην κατηγορία αυτή ανήκουν οι ισοφλαβόνες. Πρόκειται για φυτικής προέλευσης διφενολικές ουσίες που επιδεικνύουν ορμονικές και μη ιδιότητες. Αποκαλούνται και φυτοοιστρογόνα γιατί συνδέονται στους υποδοχείς των οιστρογόνων, με μεγαλύτερη συγγένεια στους β υποδοχείς και εξασκούν και οιστρογονική και αντιοιστρογονική δράση. Η λήψη τους γίνεται είτε με τροφές είτε με συνθετικά παράγωγα. Τροφή πλούσια σε ισοφλαβόνες είναι η σόγια. Εκτός από τις ισοφλαβόνες χρησιμοποιούνται και άλλες ουσίες, όπως το black cohosh, το ginseng, το dong quai, διάφορα κινέζικα βότανα και η βιταμίνη Ε. Για να φανεί αποτελεσματικότητα από τις παραπάνω ουσίες χρειάζεται να περάσουν κάποιες εβδομάδες.

Αν και αυτά τα μέτρα δεν αποβούν αποτελεσματικά τότε καταφεύγουμε σε φαρμακευτικές λύσεις. Αυτές διακρίνονται σε ορμονικές και μη ορμονικές. Στις ορμονικές θεραπείες χρησιμοποιούνται κυρίως τα οιστρογόνα είτε μόνα τους είτε σε συνδυασμό με προγεστερόνη στις γυναίκες που έχουν μήτρα. Άλλες ορμονικές επιλογές είναι η προγεστερόνη, τα αντισυλληπτικά από το στόμα και ο συνδυασμός ανδρογόνου με οιστρογόνα.

Η συνηθέστερη επιλογή μέχρι πρόσφατα ήταν η χορήγηση οιστρογόνων είτε μόνα τους είτε σε συνδυασμό με προγεστερόνη. Και στις δύο περιπτώσεις αναφέρεται



αποτελεσματικότητα στην αντιμετώπιση των εξάψεων, αν και η πλήρης δράση χρειάζεται τουλάχιστον 4 εβδομάδες για να φανεί. Όταν τα οιστρογόνα χορηγούνται μόνα τους υπάρχει αυξημένος κίνδυνος για εμφάνιση ενδομήτριας υπερπλασίας και αδενοκαρκινώματος και για το λόγο αυτό συγχωρηγούνται με προγεστερόνη σε γυναίκες που δεν έχουν υποστεί υστερεκτομή. Η απαντητικότητα στη θεραπεία εξαρτάται και από ιδιοσυστασιακούς παράγοντες. Κάποιες γυναίκες ανταποκρίνονται σε χαμηλές δόσεις οιστρογόνων, ενώ άλλες χρειάζονται υψηλότερες δόσεις.

Δύο πρόσφατες μελέτες, η HERS (Heart and Estrogen/ progestin Replacement Study) και η WHI (Women's Health Initiative) έδειξαν ότι η ορμονική θεραπεία υποκατάστασης με συνδυασμό οιστρογόνου και προγεστερόνης σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο για καρκίνο του μαστού, στεφανιαία νόσο, θρομβοεμβολικά φαινόμενα, αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια και άνοια (148,149,150,151,152,153, 154). Τα αποτελέσματα αυτά όμως δεν αναφέρονται ηλικιακά στις περιεμμηνοπαυσιακές γυναίκες που χρησιμοποιούν κατά κύριο λόγο την ορμονική θεραπεία υποκατάστασης, αλλά σε γυναίκες μεγαλύτερης ηλικίας ( μέσος όρος ηλικίας για τη HERS 67 έτη και για τη WHI 63 έτη). Επίσης, η HERS απευθυνόταν σε γυναίκες με γνωστή στεφανιαία νόσο. Τα συμπεράσματα αυτά δεν αφορούν γυναίκες με πρόωρη εμμηνόπαυση (κάτω από 40 ετών). Επίσης, η ορμονική θεραπεία υποκατάστασης (ΟΘΥ) αυξάνει τον κίνδυνο για καρκίνο του μαστού όταν λαμβάνεται για πάνω από 5 χρόνια.

Η ΟΘΥ αντενδείκνυται σε γυναίκες με ιστορικό ορμονοεξαρτώμενου καρκίνου, ηπατικής νόσου, διαταραχών της πήξεως και γνωστής καρδιαγγειακής νόσου. Ανεπιθύμητες ενέργειες της θεραπείας με οιστρογόνα είναι η μητρορραγία, η ευαισθησία των μαστών, η ναυτία, ο μετεωρισμός, η κατακράτηση υγρών στα άκρα, η κεφαλαλαγία, η ζάλη και η αλωπεκία. Όταν προστίθεται και προγεστερόνη στις ανεπιθύμητες ενέργειες εμφανίζονται οι διαταραχές της διάθεσης και η πιο εκτεταμένη μητρορραγία.

Συμπερασματικά, η ΟΘΥ χρησιμοποιείται για σοβαρές εξάψεις. Η τάση είναι να χορηγείται στη μικρότερη δυνατή δοσολογία και για όσο το δυνατό μικρότερο χρονικό διάστημα. Εναλλακτικά, γυναίκες φοβούμενες τις ανεπιθύμητες ενέργειες των οιστρογόνων αρχίζουν θεραπεία μόνο με προγεστερόνη, ενώ κάποιες άλλες που βρίσκονται στην κλιμακτήριο και προσπαθούν να αποφύγουν εγκυμοσύνη

χρησιμοποιούν αντισυλληπτικά από το στόμα εφόσον δεν υπάρχει ιστορικό θρομβοεμβολικών φαινομένων.

Σε γυναίκες που δεν επιθυμούν ή δεν πρέπει (π.χ καρκίνος του μαστού) να λάβουν ΟΘΥ δίδονται άλλες φαρμακευτικές ουσίες. Στην πρώτη γραμμή βρίσκονται αντικαταθλιπτικά σκευάσματα, όπως οι εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SSRIs). Συγκεκριμένα, έχει βρεθεί ότι η παροξετίνη, η φλουοξετίνη και η βενλαφαξίνη (SNRI) είναι αποτελεσματικές για την αντιμετώπιση των εξάψεων. Σε συνδυασμό με την αντικαταθλιπτική τους δράση προσφέρουν συνολική ανακούφιση. Ενώ, η αντικαταθλιπτική τους δράση χρειάζεται γύρω στις 4 εβδομάδες για να εκδηλωθεί, η δράση τους στις εξάψεις είναι άμεση. Το χρονικό διάστημα μίας εβδομάδας είναι αρκετό για να κριθεί η αποτελεσματικότητά τους.

Στις ανεπιθύμητες ενέργειές τους περιλαμβάνονται οι γαστρεντερικές διαταραχές, η ναυτία και η σεξουαλική δυσλειτουργία. Όταν εμφανίζεται ζάλη συστήνεται η χορήγησή τους τη νύχτα. Η βενλαφαξίνη και η φλουοξετίνη μπορεί να προκαλέσουν απώλεια βάρους και για το λόγο αυτό προτιμούνται από τις παχύσαρκες γυναίκες. Αντίθετα, η παροξετίνη προκαλεί αύξηση βάρους και έχει αντιχολινεργική δράση, με συνέπεια να προκαλεί ξηροστομία και θάμβος όρασης. Τα αντικαταθλιπτικά πρέπει να διακόπτονται σταδιακά με εξαίρεση τη φλουοξετίνη που έχει μεγάλο χρόνο ημίσειας ζωής, οπότε μπορεί να διακοπεί απότομα.

Μία άλλη επιλογή για την αντιμετώπιση των εξάψεων είναι η γκαμπαπεντίνη. Η θεραπεία ξεκινάει με ημερήσια δοσολογία στα 300 mg, αν και σε γυναίκες πάνω από 65 ετών προτείνεται να αρχίζουν θεραπεία με 100 mg. Αν δεν υπάρξει αποτελεσματικότητα συνιστάται η λήψη 600 ή και 900 mg την ημέρα, με μεσοδιαστήματα 3-4 ημερών.

Παλαιότερα χρησιμοποιείτο και η κλονιδίνη για την αντιμετώπιση ήπιων εξάψεων, αλλά τώρα έχει περιοριστεί η χρήση τους λόγω του προφίλ ανεπιθύμητων ενεργειών που έχει. Πάντως, οποιαδήποτε θεραπεία που αρχίζει πρέπει να προσαρμόζεται δοσολογικά ανα τακτά χρονικά διαστήματα, γιατί παρατηρούνται έντονες μεταβολές στα ορμονικά επίπεδα των περιεμμηνοπαυσιακών γυναικών (155).

Η αποτελεσματικότητα των SSRIs στην αντιμετώπιση των εξάψεων μας οδηγεί στο συμπέρασμα ότι η σεροτονίνη παίζει σημαντικό ρόλο στη δημιουργία των

εξάψεων. Ο μηχανισμός με τον οποίο η σεροτονίνη ασκεί η τη δράση της είναι ο εξής. Είναι γνωστό ότι οι εξάψεις πυροδοτούνται από εσωτερικά και εξωτερικά ερεθίσματα, όπως το άγχος, η καφεΐνη, το αλκοόλ, η υψηλή θερμοκρασία, τα πικάντικα φαγητά και η στενή σωματική επαφή. Τα ερεθίσματα αυτά θεωρούνται ήπιοι στρεσογόνοι παράγοντες και προκαλούν την έκκριση κορτιζόλης. Επίσης, προκαλούν απελευθέρωση της 5-HT moduline, ενός ενδογενούς τετραπεπτιδίου. Το πεπτίδιο αυτό δρα ανταγωνιστικά στον 5-HT<sub>1B</sub> αυτοϋποδοχέα., ο οποίος αναστέλλει την έκκριση της σεροτονίνης από τους νευρώνες. Αφού μπλοκάρεται ο συγκεκριμένος αυτοϋποδοχέας αίρεται η αναστολή της έκκρισης σεροτονίνης και με τον τρόπο αυτό αυξάνονται τα επίπεδά της. Η σεροτονίνη αυτή διεγείρει τους 5HT-<sub>2A</sub> υποδοχείς της στον υποθάλαμο, όπου βρίσκεται το θερμορυθμιστικό κέντρο του οργανισμού, με αποτέλεσμα αυτό να επηρεάζεται και να αυξάνεται η πυρηνική θερμοκρασία του σώματος. Αντισταθμιστικά, το αυτόνομο νευρικό σύστημα προσπαθεί να ρίξει τη θερμοκρασία του σώματος με την παραγωγή ιδρώτα και αυξημένης θερμοκρασίας του δέρματος, δηλαδή με τη δημιουργία εξάψεως. Αυτή επιτυγχάνεται με την αγγειοδιαστολή των περιφερικών αρτηριών.

Κάτι αντίστοιχο συμβαίνει και τα οιστρογόνα. Δηλαδή, η πτώση του επιπέδου των οιστρογόνων οδηγεί σε μειωμένα επίπεδα σεροτονίνης, με αποτέλεσμα να αυξάνεται η ευαισθησία των 5HT-<sub>2A</sub> υποδοχέων στον υποθάλαμο, να επηρεάζεται το θερμορυθμιστικό κέντρο, να αυξάνεται η πυρηνική θερμοκρασία του σώματος, να επέμβει το αυτόνομο νευρικό σύστημα για να μειώσει τη θερμοκρασία και έτσι να εμφανισθεί η έξαψη. Όσον αφορά τους νυκτερινούς ιδρώτες εικάζεται ότι τα όνειρα αποτελούν στρεσογόνους παράγοντες που οδηγούν στην απελευθέρωση σεροτονίνης.

Η σημασία του ρόλου της σεροτονίνης στη δημιουργία των εξάψεων αποδεικνύεται από την αποτελεσματικότητα των φαρμάκων που αποκλείουν τους 5HT-<sub>2A</sub> υποδοχείς, όπως η μιρταζαπίνη στη μείωση των εξάψεων, από την πρόκληση εξάψεων ύστερα από διέγερση των υποδοχέων αυτών από την m-χλωροφαινυλπιπεραζίνη, από την αποτελεσματικότητα των SSRIs στην αντιμετώπιση των εξάψεων και από το γεγονός ότι η ορμονική θεραπεία υποκατάστασης έχει ευεργετικές επιπτώσεις στο πρόβλημα των εξάψεων (156).

Μία άλλη μέθοδος αντιμετώπισης των εξάψεων είναι η γνωσιακή συμπεριφορική θεραπεία. Πρόκειται για μία δομημένη, μικρής διάρκειας, επικεντρωμένης στο στόχο ψυχοθεραπείας, η οποία στοχεύει στο να αλλάξει τα εσφαλμένα σχήματα (ιδέες και πεποιθήσεις) που χρησιμοποιεί η γυναίκα για να ερμηνεύσει τα περιβαλλοντικά ερεθίσματα, καθώς και να μεταβάλλει τη συμπεριφορά της. Στο θέμα των εξάψεων τις βοηθάει να εντοπίσουν και να μεταβάλλουν τις αρνητικές έως καταστροφικές σκέψεις που έχουν αναπτύξει απέναντι στον εαυτό τους και στο πρόβλημα που τις ταλανίζει. Το συμπεριφορικό τμήμα της θεραπείας περιλαμβάνει τη συμμετοχή της γυναίκας σε διάφορες δραστηριότητες, όπως η χαλάρωση και η άσκηση (157).

## 5<sup>ο</sup> Κεφάλαιο

### Αντιμετώπιση της περιεμμηνοπαυσιακής κατάθλιψης

Υπάρχουν προβλήματα στο σχεδιασμό των μελετών που εξετάζουν την αποτελεσματικότητα των οιστρογόνων στην αντιμετώπιση της κατάθλιψης στην κλιμακτήριο και στην εμμηνόπαυση. Για παράδειγμα, ο προσδιορισμός της φάσης που βρίσκεται η γυναίκα (προεμμηνόπαυση, περιεμμηνόπαυση ή εμμηνόπαυση) δε γίνεται με αυστηρά κριτήρια, ενώ ο τύπος του οιστρογόνου που χρησιμοποιείται καθώς και ο συνδυασμός του με προγεσταγόνα ή όχι διαφέρουν ανάλογα με τη μελέτη. Επίσης, πολλές φορές συμπεριλαμβάνονται γυναίκες που εμφανίζουν καταθλιπτικά συμπτώματα, χωρίς όμως να πληρούν τα κριτήρια της μείζονας κατάθλιψης. Τα καταθλιπτικά συμπτώματα μπορούν να έχουν διάφορες αιτιολογίες και η απαντητικότητά τους στη θεραπεία να διαφέρει.

Ανεξάρτητα από τα παραπάνω προβλήματα, οι μελέτες δείχνουν, ως επί το πλείστον, την ευεργετική επίδραση των οιστρογόνων στις περιεμμηνοπαυσιακές γυναίκες που εμφανίζουν ήπια, κυρίως, κατάθλιψη (158, 159, 160). Φαίνεται ότι τα οιστρογόνα υπερτερούν του εικονικού φαρμάκου στην αντιμετώπιση της επιλόχειας και της περιεμμηνοπαυσιακής κατάθλιψης. Πάντως, η αποτελεσματικότητα των οιστρογόνων εμφανίζεται κυρίως στις γυναίκες με ήπια κατάθλιψη και το συμπέρασμα αυτό δεν μπορεί να γενικευτεί και να συμπεριλάβει και τη μείζονα κατάθλιψη.

Η χορήγηση οιστρογόνων, λοιπόν, προορίζεται για τις περιεμμηνοπαυσιακές γυναίκες που εμφανίζουν ήπια έως μέτρια κατάθλιψη, που έχουν έντονα αγγειοκινητικά συμπτώματα και δεν έχουν ιστορικό κατάθλιψης. Αν η κατάθλιψη δεν απαντήσει στη θεραπεία 6 εβδομάδων με οιστρογόνα, τότε πρέπει να αρχίσει η αντικαταθλιπτική αγωγή. Αντίθετα, αν μία γυναίκα πληρεί τα κριτήρια της μείζονος κατάθλιψης και βρίσκεται στην κλιμακτήριο, πρέπει να λαμβάνει θεραπεία με αντικαταθλιπτικά και σε περίπτωση που εμφανίζει σοβαρές εξάψεις να πάρει ταυτόχρονα και ορμονική θεραπεία υποκατάστασης (ΟΘΥ) (161).

Τα αντικαταθλιπτικά φάρμακα, που σύμφωνα με τις μελέτες είναι αποτελεσματικά για την περιεμμηνοπαυσιακή κατάθλιψη είναι η παροξετίνη και η φλουβοξαμίνη (162), η εσιταλοπράμη (163), η μιρταζαπίνη (164) και η βενλαφαξίνη (165).

Η συγχορήγηση αντικαταθλιπτικού και ΟΘΥ υποστηρίζεται ότι αποτελεί έναν πολύ καλό συνδυασμό για την αντιμετώπιση της περιεμμηνοπαυσιακής κατάθλιψης (166, 167), αν και υπάρχουν μελέτες που έδειξαν ότι η προσθήκη ΟΘΥ στην αντικαταθλιπτική αγωγή δεν επέφερε κάποια βελτίωση στην κλινική εικόνα της κατάθλιψης (168). Οι Tam and Parry μελέτησαν περιεμμηνοπαυσιακές καταθλιπτικές γυναίκες και κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η συνδυασμένη θεραπεία οιστρογόνων με φλουοξετίνη είναι πιο αποτελεσματική από ότι η θεραπεία μόνο με φλουοξετίνη ή μόνο με οιστρογόνα (169). Έχει βρεθεί σε πειραματόζωα ότι η 17β-οιστραδιόλη προκαλεί ταχύτερη έναρξη της δράσης των αντικαταθλιπτικών φαρμάκων (170).

Συμπερασματικά, τα οιστρογόνα βοηθούν στην αντιμετώπιση των καταθλιπτικών συμπτωμάτων στην περιεμμηνόπαυση, κατά τη διάρκεια της οποίας παρατηρούνται έντονες ορμονικές διακυμάνσεις. Αντίθετα, στην εμμηνόπαυση, όταν τα επίπεδα των ορμονών σταθεροποιούνται, τα οιστρογόνα δεν είναι αποτελεσματικά στην αντιμετώπιση της κατάθλιψης, εκτός αν παρατηρούνται έντονα αγγειοκινητικά συμπτώματα (171, 172).

Η ορμονική θεραπεία υποκατάστασης δέχτηκε μεγάλο πλήγμα από τις μελέτες HERS και WHI. Έτσι μετά από το 2002 παρατηρείται σημαντική ελάττωση των συνταγών ΟΘΥ με παράλληλη αύξηση των συνταγών με SSRIs. Αυτό μπορεί σημαίνει ότι τα SSRIs χρησιμοποιούνται για να αντιμετωπίσουν τα ίδια συμπτώματα που παλαιότερα αντιμετωπίζονταν με ΟΘΥ ή ότι η μειωμένη χορήγηση ΟΘΥ οδηγεί σε αύξηση των ποσοστών της κατάθλιψης (173). Τέλος, πρέπει να αναφερθεί ότι η επιλογή του φαρμάκου για την αντιμετώπιση των συμπτωμάτων της εμμηνόπαυσης εξαρτάται σε σημαντικό βαθμό από το γιατρό στον οποίο απευθύνεται η γυναίκα. Συγκεκριμένα, η ΟΘΥ προτιμάται από τους γυναικολόγους σε αντίθεση με τους γενικούς γιατρούς οι οποίοι προτιμούν άλλες λύσεις (174), αν και τελευταία αντί για ΟΘΥ χρησιμοποιείται η τιμπολόνη που φαίνεται να έχει εξίσου καλά αποτελέσματα στην αντιμετώπιση της περιεμμηνοπαυσιακής κατάθλιψης (175).

## 6<sup>ο</sup> κεφάλαιο

### ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΜΜΗΝΟΠΑΥΣΙΑΚΗ ΚΑΤΑΘΛΙΨΗ

#### Σχέση μείζονας κατάθλιψης με ανοσοποιητικό σύστημα

Τα τελευταία χρόνια υπάρχει μεγάλο ερευνητικό ενδιαφέρον σχετικά με τη συμβολή του ανοσοποιητικού συστήματος στην εμφάνιση κατάθλιψης. Τα αποτελέσματα των ερευνών οδήγησαν στην υπόθεση ότι η διαδικασία της φλεγμονής και η αλληλεπίδραση μεταξύ ανοσοποιητικού συστήματος και ΚΝΣ συμμετέχουν στην παθοφυσιολογία της μείζονας κατάθλιψης. Η υπόθεση αυτή ονομάστηκε υπόθεση των μακροφάγων (176) ή υπόθεση των μονοκυττάρων-T λεμφοκυττάρων (177) της κατάθλιψης. Στη συνέχεια υπήρξαν πολλές μελέτες που επιβεβαίωσαν την υπόθεση αυτή, αφού έδειξαν ότι η κατάθλιψη συνοδεύεται από αύξηση του αριθμού των κυκλοφορούντων λεμφοκυττάρων και φαγοκυττάρων, από αύξηση της συγκέντρωσης στον ορό των θετικών πρωτεϊνών οξείας φάσης και μείωση της συγκέντρωσης των αρνητικών πρωτεϊνών οξείας φάσης, καθώς και από αύξηση της συγκέντρωσης των φλεγμονωδών κυτταροκινών, όπως οι IL-1, IL-2, IL-6, TNF-α από τα ενεργοποιημένα μακροφάγα και της IFN-γ από τα ενεργοποιημένα T-κύτταρα (178, 179, 180). Όσον αφορά τις πρωτεΐνες οξείας φάσης βρέθηκαν αυξημένα στον ορό τα επίπεδα των θετικών πρωτεϊνών οξείας φάσης, όπως της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP), της  $\alpha_1$ -αντιτρυψίνης, της  $\alpha_1$  και της  $\alpha_2$  μακροσφαιρίνης, της  $\alpha_1$ -όξυ γλυκοπρωτεΐνης, της απτοσφαιρίνης, καθώς και των παραγόντων του συμπληρώματος C3 και C4, ενώ μειωμένα ήταν τα επίπεδα των αρνητικών πρωτεϊνών οξείας φάσης, όπως η τρανσφερίνη και η αλβουμίνη (181,182,183,184,185,186). Ακόμη, στους καταθλιπτικούς ασθενείς ανευρέθηκαν χαμηλά επίπεδα του ενζύμου διπετυλπεπτιδάση IV (DPP IV) (187, 188). Επίσης, αναφέρεται αύξηση της συγκέντρωσης χυμοκινών και μορίων προσκόλλησης, όπως ο MCP-1 (macrophage chemoattractant protein-1), ο sICAM-1 (soluble intracellular adhesion molecule-1) και η E-σελεκτίνη. Μάλιστα, έχει αναφερθεί ότι η συγκέντρωση των παραπάνω ανοσολογικών δεικτών αυξάνεται ανάλογα με τη βαρύτητα του καταθλιπτικού επεισοδίου (189,190).

## Συμπεριφορά ασθένειας και κατάθλιψη

Ένα πειραματικό μοντέλο που βοηθάει στη μελέτη του ρόλου των κυτταροκινών στην πρόκληση κατάθλιψης είναι αυτό που βασίζεται στην εξωγενή χορήγηση λιποπολυσακχαρίδης (LPS). Η LPS αποτελεί κύριο συστατικό της κυτταρικής μεμβράνης των Gram αρνητικών βακτηριδίων και χρησιμοποιείται ευρέως για τη μελέτη της προσβολής του οργανισμού από λοιμώδεις παράγοντες. Έτσι, η λήψη LPS από εθελοντές είχε ως αποτέλεσμα την αύξηση της θερμοκρασίας καθώς και των επιπέδων της κορτιζόλης και διαφόρων κυτταροκινών. Ακόμη, παρατηρήθηκε καταθλιπτική διάθεση, ιδιαίτερα 3-4 ώρες ύστερα από τη λήψη της ουσίας, ενώ μετά από 9 ώρες υφέθηκαν τα καταθλιπτικά συμπτώματα παράλληλα με την πτώση του επιπέδου των κυτταροκινών. Η LPS προκάλεσε επιπλέον ανορεξία, αγχώδη συμπτώματα και διαταραχές στη μνήμη. Η δέσμη αυτή των συμπτωμάτων σχετίστηκε με την έκκριση ορισμένων κυτταροκινών, όπως η IL-6 και ο TNF-α. Τα ευρήματα αυτά οδηγούν στο συμπέρασμα ότι μία ελαφρά διέγερση της άμυνας του ξενιστή σχετίζεται με συναισθηματικές και γνωσιακές διαταραχές, οι οποίες πιθανώς να προκαλούνται από την έκκριση κυτταροκινών (191).

Η κλινική εικόνα που προέκυψε μετά τη χορήγηση LPS είναι συμβατή με αυτό που ονομάζεται συμπεριφορά ασθένειας (sickness behavior). Η έννοια αυτή περιγράφηκε για πρώτη φορά από τον Ben Hart σε μία βιβλιογραφική ανασκόπηση που έκανε το 1988. Με τον όρο αυτό προσδιόριζε τη συμπεριφορά νοσούντων οργανισμών που χαρακτηρίζεται από περιορισμό μιας σειράς δραστηριοτήτων, όπως η σίτιση, η εξερεύνηση, η σεξουαλική δραστηριότητα, ο πυρετός και η υπνηλία. Ο Hart υποστήριξε ότι η παραπάνω συμπεριφορά δεν είναι παθολογική, αλλά αποτελεί μία άρτια οργανωμένη στρατηγική που θα ήταν απαραίτητη για την επιβίωση των οργανισμών αν ζούσαν σε άγρια κατάσταση. Η συμπεριφορά αυτή βοηθάει στην ανάνηψη από την ασθένεια, καθώς και στην άμυνα απέναντι σε ξενιστές. Με τον τρόπο αυτό οι οργανισμοί αποσύρονται από την ενεργό δραστηριότητα και παραμένουν ασφαλείς, ενώ το ανοσοποιητικό σύστημα επιτίθεται στους παθογόνους μικροοργανισμούς και βοηθάει στην επιδιόρθωση των ιστών. Ο Hart υποστήριξε ακόμη ότι ενδοτοξίνες και η IL-1 προκαλούν συμπεριφορικά μοντέλα που προσομοιάζουν στην προαναφερθείσα συμπεριφορά.



Ο όρος συμπεριφορά ασθένειας (sickness behavior) χρησιμοποιήθηκε για πρώτη φορά σε μία βιβλιογραφική ανασκόπηση που έγινε από τον Kent το 1992. Ο Kent υποστήριξε ότι υπάρχει συσχέτιση μεταξύ της συμπεριφοράς ασθένειας και των LPS, IL-1, καθώς επίσης και ότι η αντιμετώπιση της συμπεριφοράς αυτής επιτυγχάνεται με τη χορήγηση ουσιών που αποτρέπουν την ενεργοποίηση του ανοσοποιητικού συστήματος, όπως οι ανταγωνιστές των κυτταροκινών. Μέσα σε αυτό το τοπίο η κατάθλιψη έκανε την εμφάνισή της το 1991 με τη διατύπωση της υπόθεσης των μακροφάγων για την κατάθλιψη από το Smith, ο οποίος παρατήρησε ομοιότητες ανάμεσα στη συμπεριφορά ασθένειας και την κατάθλιψη και υποστήριξε ότι η εμφάνιση της καταθλιπτικής αυτής συμπτωματολογίας οφείλεται στην έκκριση IL-1 από τα μακροφάγα. Σήμερα με τον όρο συμπεριφορά ασθένειας περιγράφεται η κατάσταση εκείνη που χαρακτηρίζεται από υπερθερμία, υποκινητικότητα, ανορεξία, υπεραλγησία, μειωμένο ενδιαφέρον εξερεύνησης του περιβάλλοντος, μειωμένη λίμπιντο, υπερυπνία, αδυναμία, ανικανότητα συγκέντρωσης, ελαττωμένες κοινωνικές και σεξουαλικές επαφές (192). Επίσης, υπάρχουν απόψεις που υποστηρίζουν την προσθήκη της έλλειψης κινήτρου και των γνωσιακών διαταραχών στο συγκεκριμένο συμπεριφορικό μοντέλο (182).

Σύμφωνα με τη θεωρία της συμπεριφοράς ασθένειας η Μείζονα Κατάθλιψη αποτελεί τη συμπεριφορική αντίδραση στη σωματική νόσο. Δηλαδή, η αδιαθεσία ως αποτέλεσμα της σωματικής νόσου αποτελεί την αιτιολογία εμφάνισης της κατάθλιψης. Με τον τρόπο αυτό η αιτιοπαθογένεια της κατάθλιψης μετατοπίζεται από το συναισθηματικό επίπεδο στο παθολογικό επίπεδο, αφού η κατάθλιψη αποτελεί αποτέλεσμα της σωματικής ασθένειας (193).

Βέβαια, η κατάθλιψη δεν μπορεί να ταυτιστεί με τη συμπεριφορά ασθένειας. Και αυτό γιατί η συγκεκριμένη συμπεριφορά αποτελεί ένα μηχανισμό διαχείρισης των κρίσεων που προσδίδει σε κάποιο είδος συγκριτικά πλεονεκτήματα επιβίωσης και κυριαρχίας σε σχέση με τα άλλα είδη, αν το ζήτημα ειδωθεί μέσα από ένα εξελικτικό πρίσμα. Αντίθετα, δεν μπορεί να τεκμηριωθεί η άποψη ότι η κατάθλιψη έχει ευεργετικές επιπτώσεις στον πάσχοντα ασθενή. Επίσης, κάποια χαρακτηριστικά είναι διαφορετικά στις δύο καταστάσεις, όπως ο ύπνος. Δηλαδή, ενώ η κατάθλιψη συνδέεται κυρίως με αϋπνία, η συμπεριφορά ασθένειας χαρακτηρίζεται από υπερυπνία (182).

## Οξειδωτικό και νιτρικό στρες

Η φλεγμονή συνοδεύεται από αυξημένη παραγωγή ελευθέρων ριζών οξυγόνου. Η κατάθλιψη χαρακτηρίζεται από αυξημένα επίπεδα μαλονδιαλδεϋδης (MDA), η οποία αποτελεί παράγωγο της υπεροξειδωσής των πολυακόρεστων λιπαρών οξέων και του αραχιδονικού οξέος, καθώς επίσης και από αύξηση της 8-υδροξυ-2-δεοξυγουανοσίνης, γεγονός που υποδηλώνει καταστροφή του DNA, από ελεύθερες ρίζες οξυγόνου. Επίσης, στην κατάθλιψη παρατηρείται αύξηση της IgM, η οποία στρέφεται ενάντια στην αλβουμίνη του ορού [nitro-bovine serum albumin (BSA)] και στη φωσφατιδυλινοσιτόλη (Pi). Πριν, όμως, από την αντίδραση του ανοσοποιητικού συστήματος μέσω της IgM στην κατάθλιψη, έχει προηγηθεί νιτρικά επαγόμενη στρεσογόνος αντίδραση που προκάλεσε βλάβη στην BSA, με αποτέλεσμα την παραγωγή NO-BSA παραγόντων εναντίων των οποίων στράφηκε η αντίδραση του ανοσοποιητικού μέσω της IgM. Αντίθετα, η δράση του ανοσοποιητικού έναντι στην Pi οφείλεται σε οξειδωτικό στρες (194). Συμπερασματικά, η κατάθλιψη συνοδεύεται από μία αντίδραση του ανοσοποιητικού συστήματος τύπου IgM, ενάντια σε λιπίδια της κυτταρικής μεμβράνης (φωσφατιδυλινοσιτόλη), σε παράγωγα της υπεροξειδωσής των λιπιδίων (αζελαϊκό οξύ και μαλονδιαλδεϋδη) και σε αμινοξέα, η οποία κανονικά δε θα έπρεπε να συμβαίνει. Ο λόγος για τον οποίο τελικά συμβαίνει αυτό είναι ότι η φλεγμονή, μέσω των φλεγμονωδών κυτταροκινών, ενεργοποιεί οξειδωτικές και νιτρικές οδούς που προκαλούν μεταβολές στα προαναφερόμενα μόρια, με συνέπεια να καθίστανται στόχοι του ανοσοποιητικού συστήματος (195). Επίσης, το οξειδωτικό στρες συμβάλλει, μέσω των ελευθέρων ριζών οξυγόνου, στην ταχεία απόπτωση των λευκών αιμοσφαιρίων των καταθλιπτικών ασθενών. Προσβάλλονται κυρίως τα CD4+ και τα CD14+ λευκοκύτταρα, τα οποία εμφανίζουν αυξημένη έκφραση του αποπτωτικού παράγοντα Fas και μείωση του λόγου bcl-2/bax (196).

Στις μεταβολές αυτές σημαντικό ρόλο παίζει το ένζυμο συνθάση του NO τύπου 2 (NOS2 ή iNOS από το inducible NO synthase). Συνολικά το ένζυμο συνθάση του νιτρικού οξέος έχει τρία ισομερή, τον τύπο 1 ή νευρική συνθάση (NOS1 ή nNOS), τον τύπο 2 (NOS2 ή iNOS) και τον τύπο 3 ή ενδοθηλιακή συνθάση (NOS3 ή eNOS). Η iNOS χαρακτηρίζεται από το γεγονός ότι δεν εξαρτάται από το ασβέστιο για την παραγωγή NO, καθώς και ότι παράγει μεγαλύτερες ποσότητες NO σε σχέση

με τους άλλους δύο τύπους του ενζύμου. Η iNOS επάγεται σε κύτταρα τα οποία έχουν έρθει σε επαφή με παράγοντες φλεγμονής, όπως είναι οι κυτταροκίνες και η λιποπολυσακχαρίδη. Στο ΚΝΣ τα αστροκύτταρα, τα μικρογλοιακά κύτταρα και τα μακροφάγα συνθέτουν NO κατά κύριο λόγο μέσω του iNOS.

Οι φλεγμονώδεις κυτταροκίνες και οι χυμοκίνες ξεκινούν μία φλεγμονώδη αντίδραση που περιλαμβάνει και την ενεργοποίηση ενζύμων, όπως η iNOS. Αυτή με τη σειρά της παράγει NO και ανιόν σουπεροξειδίου ( $O_2^-$ ), το οποίο συμβάλλει στην παραγωγή ενζύμων, όπως η NADPH οξειδάση (NADPHox) και η οξειδάση της ξανθίνης (XO). Η ταυτόχρονη παραγωγή του μονοξειδίου του αζώτου και του σουπεροξειδίου οδηγεί στην παραγωγή υπεροξειδίου του αζώτου ( $ONOO^-$ ), το οποίο καταστρέφει μόρια στόχους, όπως πρωτεΐνες, γλουταθειόνη, μιτοχόνδρια και DNA. Η καταστροφή του DNA μπορεί να οδηγήσει σε αποπτωτικό κυτταρικό θάνατο και να ενεργοποιήσει την πολυ(ADP-ριβόζη) πολυμεράση (PARP), η οποία προκαλεί κυτταρικό θάνατο μέσω της εξάντλησης των αποθεμάτων του ATP. Το  $ONOO^-$  και η PARP ενισχύουν τις φλεγμονώδεις διεργασίες, με συνέπεια να δημιουργείται ένας φαύλος κύκλος που προκαλεί κυτταρική βλάβη και νέκρωση (197).

Εκτός από τις φλεγμονώδεις κυτταροκίνες, υπάρχουν και άλλοι παράγοντες που ενεργοποιούν την iNOS, όπως ο πυρηνικός παράγοντας κB (NF-κB) και η βακτηριακή τοξίνη λιποπολυσακχαρίδη (LPS). Η LPS και ο TNF-α επάγουν την παραγωγή της iNOS με το να διεγείρουν τη βιοσύνθεση της 5,6,7,8-τετραϋδροβιοπτερίνης, η οποία είναι πρόδρομη ουσία της iNOS. Αντίθετα, η IFN-γ επάγει την iNOS με την ενεργοποίηση του μεταβολισμού της τρυπτοφάνης μέσω της κυνουρρενικής οδού (198).

## **Επίδραση του στρες στο ανοσοποιητικό σύστημα και στην κατάθλιψη**

Το στρες αποτελεί ένα συχνό παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση κατάθλιψης. Στην περίπτωση αυτή η κατάθλιψη σχετίζεται με την υπερδραστηριότητα του άξονα του στρες που προκαλείται από το νευροδιαβιβαστή του στρες CRF (corticotrophin releasing factor). Ο CRF συμβάλλει στην ενεργοποίηση του υποθαλαμοϋποφυσιακού άξονα, καθώς και στη διέγερση του συμπαθητικού συστήματος. Το χρόνιο στρες εκτός από τις ψυχικές προκαλεί και σωματικές μεταβολές. Αυτές αφορούν διαταραχές που προκαλούνται από την υπερέκκριση γλυκοκορτικοειδών και από την υπερδιέγερση του συμπαθητικού συστήματος και περιλαμβάνουν το σακχαρώδη διαβήτη, τη συσσώρευση λίπους, την υπέρταση και την ενεργοποίηση των μακροφάγων κυττάρων που με τη σειρά τους παράγουν φλεγμονώδεις κυτταροκίνες.

Η δράση του CRF επιτελείται με τη βοήθεια των υποδοχέων CRF1 και CRF2. Η ενεργοποίηση του πρώτου υποδοχέα είναι υπεύθυνη για την άμεση αντίδραση του οργανισμού στο στρες (fight or flight response), ενώ ο δεύτερος υποδοχέας είναι υπεύθυνος για την προσαρμογή του οργανισμού στο στρες και την ανάνηψή του από αυτό (199). Οι υποδοχείς αυτοί παίζουν ρόλο στην αλληλεπίδραση μεταξύ του στρεσογόνου παράγοντα και του ανοσοποιητικού συστήματος που οδηγεί στην παραγωγή φλεγμονωδών κυτταροκινών. Οι υποδοχείς του CRF βρίσκονται στα περισσότερα κύτταρα του ανοσοποιητικού, όπως στα ανθρώπινα μονοκύτταρα, στα μακροφάγα και στα T-λεμφοκύτταρα. Η ενεργοποίηση των υποδοχέων CRF στα συγκεκριμένα κύτταρα οδηγεί στην παραγωγή φλεγμονωδών κυτταροκινών (200).

Στον προοπτικό πυρήνα του υποθαλάμου υπάρχουν υποδοχείς όπου συνδέονται οι φλεγμονώδεις κυτταροκίνες IL-1, IL-6 και TNF-α. Οι νευρώνες του προοπτικού πυρήνα επικοινωνούν με νευρώνες του παρακωιλιακού πυρήνα του υποθαλάμου που εκκρίνουν CRF. Ο CRF επάγει την παραγωγή προοπιμελανοκορτίνης στην πρόσθια υπόφυση, με αποτέλεσμα τη σύνθεση κορτικοτροπίνης (ACTH) και β-ενδορφίνης. Η ACTH με τη σειρά της διεγείρει τα επινεφρίδια να παράγουν κορτικοστεροειδή. Παράλληλα, οι κυτταροκίνες δρουν και με έναν ακόμη μηχανισμό. Συγκεκριμένα, δρουν απευθείας στην πρόσθια υπόφυση, η

οποία περιέχει νευρώνες με υποδοχείς για κυτταροκίνες, όπως η IL-1, ο TNF- $\alpha$ , η IL-6, η IL-2 και η IFN- $\gamma$ . Και στην περίπτωση αυτή τα κύτταρα που ενεργοποιούνται από τις κυτταροκίνες παράγουν προοπιμελανοκορτίνη και η τελική κατάληξη είναι η παραγωγή κορτικοστεροειδών. Δηλαδή, παρατηρείται ενεργοποίηση του άξονα υποθάλαμου-υπόφυσης (201).

Υπάρχουν μελέτες που δείχνουν ότι στην κατάθλιψη παρατηρείται αυξημένη έκκριση και δράση του CRF, ενώ προκλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι οι ανταγωνιστές του υποδοχέα 1 του CRF έχουν αντικαταθλιπτική δράση (202).

Εκτός από τον CRF και η αργινίνη-βαζοπρεσίνη (AVP) παίζει σημαντικό ρόλο στο χρόνιο στρες. Η έκκριση του CRF συνοδεύεται συνήθως και από έκκριση της AVP, η οποία έχει χαμηλή αποτελεσματικότητα στην επαγωγή της έκκρισης ACTH. Όμως, ενισχύει τη δράση του CRF και έτσι βοηθάει στην απελευθέρωση της ACTH. Έχει βρεθεί ότι η IL-1 $\beta$  αυξάνει την έκκριση της AVP και του CRH, με αποτέλεσμα να αυξάνουν τα επίπεδα της ACTH και της κορτιζόλης (203, 204). Το χρόνιο στρες απευαισθητοποιεί τους υποδοχείς CRF 1, αλλά παραμένουν ευαισθητοποιημένοι οι υποδοχείς της AVP, με αποτέλεσμα να διατηρούν την έκκριση της ACTH και τη διέγερση του φλοιού των επινεφριδίων.

Η οδός του CRF που ενεργοποιείται από το στρες εξαρτάται από τη φύση του στρεσογόνου ερεθίσματος. Συγκεκριμένα, ερεθίσματα, όπως φλεγμονώδεις ουσίες, λοιμώξεις και η υπογλυκαιμία ενεργοποιούν μονοσυναπτικές οδούς του CRF, ενώ ψυχολογικά στρεσογόνα ερεθίσματα ενεργοποιούν τους νευρώνες του CRF στο μεταχιαμικό εγκέφαλο και στον εγκεφαλικό φλοιό, δηλαδή εγκεφαλικές περιοχές που είναι υπεύθυνες για συναισθηματικές και γνωσιακές λειτουργίες.

Το ψυχοκοινωνικό στρες ενεργοποιεί τη φλεγμονώδη αντίδραση περιφερικά, αλλά και στον εγκέφαλο. Για παράδειγμα, βρέθηκε ότι σε φυσιολογικούς ανθρώπους που εκτέθηκαν εθελοντικά σε στρεσογόνες καταστάσεις, όπως δημόσιες ομιλίες και αριθμητικά προβλήματα, τα μονοπύρρηνα κύτταρα του περιφερικού αίματος εμφάνιζαν αυξημένη σύνδεση του NF- $\kappa$ B στο DNA. Σε φοιτητές που έδιναν εξετάσεις παρατηρήθηκε αύξηση του αριθμού των ουδετερόφιλων, των μονοκυττάρων, των CD8<sup>+</sup>, CD2<sup>+</sup>CD26<sup>+</sup> και CD2<sup>+</sup>HLA-DR<sup>+</sup> T κυττάρων καθώς και των CD19<sup>+</sup> B κυττάρων, ενώ παρατηρείται μείωση του λόγου CD4/CD8 T

λεμφοκυττάρων (205). Έχει βρεθεί ότι οι μεταβολές που προκαλεί το ψυχοκοινωνικό στρες στον NF-κΒ και στην IL-6 είναι πολύ εντονότερες σε ασθενείς με κατάθλιψη, γεγονός που συμβαδίζει με την παρατήρηση ότι η κατάθλιψη σχετίζεται με αυξημένη απαντητικότητα της IL-6 στα αντιγονικά ερεθίσματα. Υπάρχουν ερευνητικά δεδομένα που δείχνουν ότι χρόνιες στρεσογόνες καταστάσεις, όπως η φροντίδα ασθενών και τα συζυγικά προβλήματα, συνοδεύονται από αύξηση της CRP, της IL-6 και άλλων δεικτών φλεγμονής. Αυτό ισχύει και για το στρες στην παιδική ηλικία, όπως αποδεικνύεται από το γεγονός ότι παιδιά που έχουν υποστεί κακοποίηση έχουν υψηλά επίπεδα CRP στο αίμα.

Οι μηχανισμοί με τους οποίους το στρες ενεργοποιεί το ανοσοποιητικό σύστημα περιλαμβάνουν τη διέγερση του συμπαθητικού συστήματος και του υποθαλαμοϋποφυσιακού άξονα. Για παράδειγμα, οι κατεχολαμίνες που δρουν μέσω των άλφα και βήτα αδρενεργικών υποδοχέων αυξάνουν τα επίπεδα των κυτταροκινών στον εγκέφαλο και περιφερικά στους ποντικούς, ενώ οι άλφα αδρενεργικοί ανταγωνιστές αναστέλλουν την αύξηση της IL-6 σε ανθρώπους που εκτέθηκαν σε υπομετρικό στρες. Ακόμη, μελέτες *in vitro* έδειξαν ότι η διέγερση των άλφα και βήτα αδρενεργικών υποδοχέων ενεργοποιούν τους φλεγμονώδεις δείκτες, όπως τον παράγοντα NF-κΒ. Επίσης, το παρασυμπαθητικό νευρικό σύστημα επηρεάζει τη διαδικασία της φλεγμονής. Χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελεί το γεγονός ότι η διέγερση των κινητικών νευρικών ινών του πνευμονογαστρικού προκαλεί αναστολή της παραγωγής των κυτταροκινών μετά τη χορήγηση ενδοτοξίνης σε πειραματόζωα. Η δράση αυτή επιτελείται με την απελευθέρωση της ακετυλοχολίνης, η οποία συνδέεται με τον α7 νικοτινικό υποδοχέα και αναστέλλει την ενεργοποίηση του NF-κΒ (206).

Σχετικά με τον άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης, κύριο ρόλο κατέχει η κορτιζόλη που αποτελεί έναν ισχυρό αντιφλεγμονώδη παράγοντα. Οι κυτταροκίνες αποδιοργανώνουν τους αναδραστικούς μηχανισμούς του υποθαλαμοϋποφυσιακού άξονα. Δηλαδή, κανονικά η αύξηση των κορτικοστεροειδών που προκαλούν οι κυτταροκίνες θα έπρεπε να αναστέλλεται με τη λειτουργία αρνητικών αναδραστικών μηχανισμών. Οι κυτταροκίνες, όμως, αποδιοργανώνουν τους μηχανισμούς αυτούς με συνέπεια την ύπαρξη υπερκορτιζολαιμίας. Η παρατήρηση αυτή αποδεικνύεται πειραματικά και από το γεγονός ότι στις περιπτώσεις αυτές είναι θετική η δοκιμασία

καταστολής με δεξαμεθαζόνη. Δηλαδή, η χορήγηση δεξαμεθαζόνης σε ποντικούς που έχει ευαισθητοποιηθεί το ανοσοποιητικό τους σύστημα με LPS δεν προκαλεί καταστολή της έκκρισης κορτιζόλης από τα επινεφρίδια.

Το ερώτημα που αναδύεται στη συγκεκριμένη περίπτωση είναι με ποιους μηχανισμούς επέρχεται η αποδιοργάνωση των αναδραστικών μηχανισμών του υποθαλαμοϋποφυσιακού άξονα από τις κυτταροκίνες. Μία απάντηση στο ερώτημα αυτό θα μπορούσε να είναι η δυσλειτουργία των υποδοχέων των γλυκοκορτικοειδών στον υποθάλαμο και την υπόφυση. Με τον τρόπο αυτό εξαλείφεται η ευαισθησία του υποθάλαμου και της υπόφυσης να αντιληφθούν τις μεταβολές των επιπέδων των γλυκοκορτικοστεροειδών στο αίμα, με συνέπεια να μην μπορούν να λειτουργήσουν οι αναδραστικοί μηχανισμοί. Μία άλλη απάντηση στο ερώτημα που τέθηκε θα μπορούσε να είναι η ενεργοποίηση από τις κυτταροκίνες του ενζύμου ινδολαμίνη-2,3-διοξυγενάση (IDO) (207). Το ένζυμο αυτό αυξάνει την παραγωγή κινολινικού οξέος (QUIN), το οποίο είναι αγωνιστής του N-μεθυλ-D-ασπαρτικού (NMDA). Όμως, το NMDA προκαλεί ατροφία του ιπποκάμπου και απώλεια των υποδοχέων των κορτικοστεροειδών στον εγκέφαλο. Ακόμη, θα μπορούσε να λεχθεί ότι η αρχική αύξηση των επιπέδων της σεροτονίνης που προκαλούν οι φλεγμονώδεις κυτταροκίνες επιδρά στον υποθαλαμοϋποφυσιακό άξονα. Αυτό, όμως, συμβαίνει, μόνο στα αρχικά στάδια, γιατί στη συνέχεια παρατηρείται μία χρόνια μείωση των επιπέδων σεροτονίνης. Η υπερκορτιζολαιμία, η υπερδραστηριότητα του υποθαλαμοϋποφυσιακού άξονα και η θετική δοκιμασία καταστολής με δεξαμεθαζόνη που προκαλούν οι φλεγμονώδεις κυτταροκίνες αποτελούν χαρακτηριστικούς δείκτες της μείζονας κατάθλιψης (178).

Ισχύει, όμως, και το αντίθετο. Δηλαδή, το ανοσοποιητικό σύστημα επηρεάζει τους νευροδιαβιβαστές και την ενδοκρινική λειτουργία. Όπως αναφέρθηκε, οι φλεγμονώδεις κυτταροκίνες επηρεάζουν τη λειτουργία των μονοαμινών και του υποθαλαμοϋποφυσιακού άξονα. Επίσης, φλεγμονώδεις κυτταροκίνες, όπως η IL-6 και ο TNF- $\alpha$  προάγουν τις φλεγμονώδεις μεταβολές στον εγκέφαλο, με το να διεγείρουν τον COX να παράγει προσταγλανδίνη E2 (PGE2). Η PGE2 ρυθμίζει την απελευθέρωση των μονοαμινών στον εγκέφαλο.

Γενικότερα, στο άγχος και στην κατάθλιψη υπάρχει αλληλεπίδραση ανάμεσα στο ανοσοποιητικό, στο ενδοκρινολογικό και στο Κεντρικό Νευρικό Σύστημα.

Σχετικά με το ανοσοποιητικό σύστημα, παρατηρείται ελάττωση της δραστηριότητας των κυτταροκτόνων κυττάρων και της φαγοκυττάρωσης από τα ουδετερόφιλα, αλλά ταυτόχρονα και μία αύξηση της δραστηριότητας των μονοκυττάρων και των μακροφάγων, αύξηση των θετικών πρωτεϊνών οξείας φάσεως, των ανοσοσφαιρινών A και M, των C3 και C4. Οι μεταβολές αυτές δείχνουν ότι υπάρχει μία αύξηση των φλεγμονωδών κυτταροκινών από τα ενεργοποιημένα μακροφάγα και μία μείωση των αντιφλεγμονωδών κυτταροκινών, όπως η IL-4 και η IL-10 (199).

Εκτός από τους εξωγενείς στρεσογόνους παράγοντες, υπάρχουν και εσωτερικοί, οι οποίοι σχετίζονται με τη φλεγμονή. Συγκεκριμένα, βρέθηκε ότι αντισώματα IgA και IgM έναντι του LPS gram-αρνητικών εντεροβακτηριδίων ήταν σημαντικά περισσότερα στον ορό καταθλιπτικών ασθενών απ' ό τι στον ορό φυσιολογικών μαρτύρων. Σε κλινικό επίπεδο το αποτέλεσμα ήταν η εμφάνιση εύκολης κόπωσης, η δυσλειτουργία του αυτόνομου και του γαστρεντερικού συστήματος καθώς και η αίσθηση της λοίμωξης.

Ο μηχανισμός με τον οποίο δημιουργούνται οι μεταβολές αυτές είναι ο ακόλουθος. Είναι γνωστό ότι η λειτουργία του εντερικού φραγμού παραβλάπτεται από φλεγμονώδεις διεργασίες που χαρακτηρίζονται από αύξηση των IL-6 και IFN-γ. Οι κυτταροκίνες αυτές αυξάνονται, όπως αναφέρθηκε, στην κατάθλιψη. Η IL-6 προκαλεί βλάβες στον εντερικό φραγμό, με αποτέλεσμα να μεγαλώνει το διάστημα μεταξύ των κυττάρων του εντερικού τοιχώματος. Αυτή η βλάβη του εντερικού επιθηλίου δίνει τη δυνατότητα στα εντεροβακτηρίδια να εκμεταλλευτούν τα μεγάλα διαστήματα που δημιουργούνται και να διαπεράσουν το εντερικό τοίχωμα. Με τον τρόπο αυτό μεταφέρεται η LPS των μικροοργανισμών αυτών στο περιφερικό αίμα και προκαλεί τη δημιουργία αντισωμάτων και γενικότερα την αντίδραση του ανοσοποιητικού συστήματος. Η δυσλειτουργία αυτή του εντερικού επιθηλίου αναφέρεται ως "leaky gut" και παίζει σημαντικό ρόλο στη φλεγμονώδη παθοφυσιολογία της κατάθλιψης (195).



## Παθήσεις που σχετίζονται με κυτταροκίνες και κατάθλιψη

Εκτός από τις μεταβολές στη συγκέντρωση των φλεγμονωδών κυτταροκινών στο πλάσμα καταθλιπτικών ασθενών, ο ρόλος των κυτταροκινών αυτών στην αιτιολογία της κατάθλιψης φαίνεται και από τις ψυχικές μεταβολές που παρατηρούνται σε ασθενείς με ηπατίτιδες ή κάποιες μορφές καρκίνου που λαμβάνουν θεραπεία με ιντερφερόνες. Ένα σημαντικό ποσοστό των ασθενών αυτών εμφανίζει καταθλιπτική διάθεση, άγχος, γνωσιακές διαταραχές, ανορεξία, διαταραχές βραχείας μνήμης και διαταραχές ύπνου, που αποτελούν χαρακτηριστικά συμπτώματα της μείζονας κατάθλιψης. Οι μεταβολές αυτές της ψυχικής διάθεσης σχετίζονται με αυξημένα επίπεδα φλεγμονωδών κυτταροκινών στο πλάσμα. Επίσης, καταθλιπτική διάθεση παρατηρείται σε ασθενείς που πάσχουν από χρόνιες φλεγμονώδεις παθήσεις, όπως η σκλήρυνση κατά πλάκας, οι αλλεργίες, η ρευματοειδής αρθρίτιδα και οι χρόνιες φλεγμονώδεις νόσοι του εντέρου (208). Σε όλες αυτές τις παθήσεις παρατηρούνται φλεγμονώδεις διεργασίες και αυξημένα επίπεδα φλεγμονωδών κυτταροκινών. Η συσχέτιση μεταξύ της φλεγμονής και της κατάθλιψης φαίνεται και από το γεγονός ότι τα καταθλιπτικά συμπτώματα υφίστανται με την αποδρομή της φλεγμονής. Επίσης, η αποτελεσματική αντικαταθλιπτική αγωγή των καταθλιπτικών ασθενών συνοδεύεται και από μείωση των φλεγμονωδών δεικτών.

Στην κατάθλιψη εκτός από την αύξηση των φλεγμονωδών κυτταροκινών, παρατηρείται και αύξηση των T-βοηθητικών λεμφοκυττάρων, των T-κυττάρων μνήμης και των ενεργοποιημένων T-λεμφοκυττάρων. Γενικότερα, υπάρχει η υπόθεση ότι στη μείζονα κατάθλιψη υπάρχει μία έλλειψη ισορροπίας ανάμεσα σε φλεγμονώδεις και αντιφλεγμονώδεις δείκτες. Συγκεκριμένα, οι φλεγμονώδεις κυτταροκίνες της Th-1 οδού, όπως η IFN- $\alpha$ , κυριαρχούν πάνω στις αντιφλεγμονώδεις κυτταροκίνες της Th-2 οδού, όπως η IL-10 (199)

## Ο ρόλος των ω3 λιπαρών οξέων στη φλεγμονώδη παθοφυσιολογία της κατάθλιψης

Έχει παρατηρηθεί ότι στην κατάθλιψη εμφανίζονται χαμηλά επίπεδα πολυακόρεστων λιπαρών οξέων. Στα ερυθρά αιμοσφαίρια και στο λιπώδη ιστό καταθλιπτικών ασθενών έχουν ανεβρεθεί χαμηλά επίπεδα δύο πολυακόρεστων ω3 λιπαρών οξέων, του εϊκοσαπεντανοϊκού οξέος (EPA) και του δοκοσαεξανοϊκού οξέος (DHA). Αντίθετα, το αραχιδονικό οξύ (AA) αποτελεί ω6 ακόρεστο λιπαρό οξύ.

Τα λιπαρά οξέα επηρεάζουν την παραγωγή φλεγμονωδών κυτταροκινών. Τα EPA και DHA αναστέλλουν την παραγωγή των TNF-α, IL-6 και IL-2, ενώ το AA αυξάνει την παραγωγή των φλεγμονωδών εϊκοσανοϊδίων της σειράς 2 των προσταγλανδινών, με συνέπεια να αυξάνεται η παραγωγή των φλεγμονωδών κυτταροκινών (209). Η χαμηλή τιμή του λόγου ω6:ω3 σχετίζεται με χαμηλή παραγωγή φλεγμονωδών κυτταροκινών. Ο Maes βρήκε ότι φοιτητές κατά την εξεταστική περίοδο που είχαν υψηλή τιμή του λόγου ω6:ω3 εμφάνιζαν μεγαλύτερη παραγωγή TNF-α από τα μονοπύρρηνα κύτταρα του αίματος που είχαν διεγερθεί από LPS (210). Δηλαδή, ο λόγος ω6:ω3 επηρεάζει τη φλεγμονώδη αντίδραση του οργανισμού στο στρες.

Χαμηλή κατανάλωση ψαριών που είναι πλούσια σε EPA και DHA σχετίζονται με χαμηλά ποσοστά κατάθλιψης και ειδικότερα επιλόχειας κατάθλιψης. Εφόσον τα ω3 λιπαρά οξέα έχουν ισχυρές αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες και τα ω6 έχουν ισχυρές φλεγμονώδεις ιδιότητες, μείωση των ω3 ή αύξηση των ω6 έχει ως αποτέλεσμα να προάγεται η φλεγμονή και κατά συνέπεια να αυξάνεται η πιθανότητα εμφάνισης κατάθλιψης και άγχους. Σε μία πρόσφατη μεταανάλυση βρέθηκε ότι τα ω3 λιπαρά οξέα είχαν αντικαταθλιπτικές ιδιότητες όταν χορηγούνταν σε καταθλιπτικούς ασθενείς για χρονικό διάστημα μεγαλύτερο των 4 εβδομάδων (211). Επιπλέον, σε καταθλιπτικούς ασθενείς που δεν απάντησαν στη χορήγηση αντικαταθλιπτικής αγωγής έξι εβδομάδων με αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SSRIs) παρατηρήθηκε χαμηλός λόγος EPA:AA (212). Επίσης, η προσθήκη στη διατροφή ω3 λιπαρών οξέων έχει ως αποτέλεσμα να αντισταθμίζει πολλές από τις δράσεις που επάγονται από την IL-1β.

Τα χαμηλά επίπεδα ω3 λιπαρών οξέων στην κατάθλιψη δεν αποδίδονται μόνο σε διαιτητικούς παράγοντες αλλά έχουν σχέση και με τα εξής: α) από τη φλεγμονώδη αντίδραση που προκαλεί χαμηλά επίπεδα ψευδαργύρου (213) και αυξημένη αποδόμηση των λιπαρών οξέων από ελεύθερες ρίζες οξυγόνου, β) από γενετικούς παράγοντες και γ) από ενζυμικές διαταραχές, όπως της φωσφολιπάσης A2 και του συνενζύμου A-ανεξάρτητη τρανσακυλάση.

Οι διαταραχές των λιπαρών οξέων στην κατάθλιψη δίδουν μία εξήγηση για την υψηλή συσχέτιση της κατάθλιψης με καρδιακή ανεπάρκεια (214) και άλλες διαταραχές, όπως ο καρκίνος και οι επιπλοκές του σακχαρώδη διαβήτη (194)

Τέλος, έχει αναφερθεί ότι η χρόνια χορήγηση σταθεροποιητών της διάθεσης, όπως λίθιο, βαλπροϊκό οξύ και καραβαμαζεπίνη σε θεραπευτικές δόσεις οδηγεί στην αναστολή των επαγόμενων από το αραχιδονικό οξύ μεταβολών στον εγκέφαλο (215).

## Επίδραση των φλεγμονωδών κυτταροκινών στο μεταβολισμό νευροδιαβιβαστών

Η κατάθλιψη σχετίζεται με μειωμένα επίπεδα των νευροδιαβιβαστών σεροτονίνης και ντοπαμίνης στον εγκέφαλο. Οι φλεγμονώδεις κυτταροκίνες, κυρίως η IFN- $\alpha$ , μειώνουν τα επίπεδα των συγκεκριμένων νευροδιαβιβαστών, με αποτέλεσμα να συμβάλλουν και με αυτόν το μηχανισμό στην εμφάνιση κατάθλιψης. Παράλληλα, ισχύει και το αντίθετο. Δηλαδή, η αύξηση της σεροτονίνης οδηγεί σε μείωση της παραγωγής IL-6 και TNF- $\alpha$  (216).

Όσον αφορά τη σεροτονίνη, η μείωση της συγκέντρωσής της γίνεται με δύο τρόπους. Ο πρώτος αφορά το ένζυμο 2,3 διοξυγονάση της ινδολαμίνης (IDO). Το IDO καταβολίζει την τρυπτοφάνη σε κυνουρενίνη. Η τρυπτοφάνη είναι το κύριο αμινοξύ από το οποίο παράγεται σεροτονίνη, με συνέπεια όταν μειώνεται η συγκέντρωσή της να μειώνεται και η συγκέντρωση της σεροτονίνης. Μελέτες πάνω στο θέμα αυτό έχουν δείξει ότι τα καταθλιπτικά συμπτώματα που εμφανίζονται ύστερα από θεραπεία με IFN- $\alpha$  σχετίζονται με μειωμένα επίπεδα τρυπτοφάνης και αυξημένα επίπεδα κυνουρενίνης στο πλάσμα των ασθενών. Μάλιστα, έχει βρεθεί ότι η χορήγηση της 1-μεθυλτρυπτοφάνης που αποτελεί ανταγωνιστή του IDO αναστέλλει την εμφάνιση καταθλιπτικής συμπτωματολογίας σε ποντίκια που έχουν λάβει LPS. Η κυνουρενίνη που παράγεται μέσω του IDO στη συνέχεια καταβολίζεται σε κυνουρενικό οξύ και σε κινολινικό οξύ, το οποίο είναι αγωνιστής του υποδοχέα του N-μεθυλ-D-ασπαρτικού (NMDA) που σχετίζεται με νευροτοξικότητα σε διάφορες φλεγμονώδεις και εκφυλιστικές παθήσεις του εγκεφάλου, όπως για παράδειγμα η επαγόμενη άνοια από τον HIV. Στην περίπτωση αυτή φαίνεται ότι διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο τα αστροκύτταρα του εγκεφάλου. Ρόλος τους είναι να προσφέρουν τροφική υποστήριξη στους νευρώνες και δείχνουν ιδιαίτερη ευαισθησία στις αποπτωτικές ιδιότητες του κινολινικού οξέος.

Ο δεύτερος τρόπος με τον οποίο οι κυτταροκίνες επηρεάζουν το μεταβολισμό της σεροτονίνης είναι μέσω της MAPK (mitogen activated protein kinase). Συγκεκριμένα, οι φλεγμονώδεις κυτταροκίνες και ιδιαίτερα η IFN- $\alpha$  ενεργοποιούν τις οδούς που εξαρτώνται από την MAPK, με χαρακτηριστικότερο παράδειγμα την οδό της p38 MAPK. Η οδός αυτή επάγει την έκφραση και τη λειτουργία του μεταφορέα της σεροτονίνης. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα να αυξάνεται η

επαναπρόσληψη της σεροτονίνης και έτσι να μειώνεται η συγκέντρωσή της στη συναπτική σχισμή.

Γενικότερα, οι κυτταροκίνες επηρεάζουν τη συγκέντρωση της σεροτονίνης στον εγκέφαλο, ασκώντας τη δράση τους μέσω των 5-HT<sub>2</sub> υποδοχέων της σεροτονίνης (217)

Πέρα από τις κυτταροκίνες, το ανοσοποιητικό σύστημα, γενικότερα, επηρεάζει τη σεροτονίνη. Συγκεκριμένα, έχει αναφερθεί ότι οι καταθλιπτικοί ασθενείς εμφανίζουν αυξημένη συγκέντρωση αντισωμάτων έναντι της σεροτονίνης και έναντι των γαγγλιοσιδών που αποτελούν μέρος του υποδοχέα της σεροτονίνης. Η παρουσία των αντισωμάτων αυτών συνοδεύεται από μία ευρύτερη κινητοποίηση του ανοσοποιητικού συστήματος που χαρακτηριζόταν από αύξηση της IL-6 και των θετικών πρωτεϊνών οξείας φάσεως (218).

Εκτός από τη σεροτονίνη ένας άλλος νευροδιαβιβαστής που σχετίζεται με την κατάθλιψη είναι και η ντοπαμίνη. Οι φλεγμονώδεις κυτταροκίνες προκαλούν μείωση των επιπέδων της ντοπαμίνης στον εγκέφαλο. Αυτή πραγματοποιείται με τρεις μηχανισμούς.

Ο πρώτος μηχανισμός αφορά και εδώ την ενεργοποίηση των οδών της MAPK. Στην περίπτωση αυτή εκτός από την επαγωγή του μεταφορέα της σεροτονίνης, επάγεται και ο μεταφορέας της νοραδρεναλίνης. Αυτός βοηθάει στην επαναπρόσληψη της νοραδρεναλίνης και της ντοπαμίνης. Άρα, αυξάνεται η επαναπρόσληψη αυτών των νευροδιαβιβαστών, με συνέπεια να μειώνεται η συγκέντρωσή τους σε συναπτικό επίπεδο. Όμως, η ελάττωση της συγκέντρωσης των νευροδιαβιβαστών αυτών ενοχοποιείται για την εμφάνιση κατάθλιψης.

Ο δεύτερος μηχανισμός με τον οποίο οι φλεγμονώδεις κυτταροκίνες μειώνουν τη συγκέντρωση της ντοπαμίνης είναι μέσω του νιτρικού οξέος (NO). Το NO μειώνει τη συγκέντρωση της τετραϋδροβιοπτερίνης (BH<sub>4</sub>) στον εγκέφαλο. Έχει βρεθεί ότι ενδομυϊκή χορήγηση IFN-α σε ποντικούς οδήγησε σε μείωση της συγκέντρωσης της BH<sub>4</sub> στο ENY. Αυτή η δράση της IFN-α φαίνεται ότι επιτελείται με τη μεσολάβηση του NO. Μάλιστα, θεραπεία με αναστολέα της σύνθεσης του NO, είχε ως αποτέλεσμα να επανέλθει σε κανονικό επίπεδο η συγκέντρωση της BH<sub>4</sub> και της ντοπαμίνης στον εγκέφαλο. Εδώ πρέπει να σημειωθεί ότι η BH<sub>4</sub> αποτελεί ένα σημαντικό συνένζυμο της υδροξυλάσης της τυροσίνης, η οποία μετατρέπει την τυροσίνη σε ντοπαμίνη. Εκτός από την IFN-α και η IL-6 μειώνει τη συγκέντρωση της

BH<sub>4</sub>. Η IFN-α δρα κυρίως στα μικρογλοιακά κύτταρα του εγκεφάλου. Δηλαδή, η IFN-α ενεργοποιεί τα μικρογλοιακά κύτταρα, τα οποία με τη σειρά τους απελευθερώνουν άλλες κυτταροκίνες, όπως η IL-6 που προάγουν την τοπική φλεγμονή και την παραγωγή NO, με συνέπεια να μειώνεται η BH<sub>4</sub> και κατ' επέκταση η ντοπαμίνη.

Ο τρίτος μηχανισμός αναφέρεται στο IDO και είναι αντίστοιχος με τη σεροτονίνη. Ειδικότερα, οι φλεγμονώδεις κυτταροκίνες επάγουν το ένζυμο IDO, με συνέπεια να αυξάνεται η συγκέντρωση της κυνουρενίνης στο πλάσμα, η οποία στη συνέχεια μεταβολίζεται σε κυνουρενικό οξύ. Η χορήγηση κυνουρενικού οξέος στο ραβδωτό σώμα ποντικών είχε ως αποτέλεσμα τη μείωση της συγκέντρωσης της ντοπαμίνης. Αυτό φαίνεται να επιτυγχάνεται με τον αποκλεισμό των άλφα7 νικοτινικών υποδοχέων της ακετυλοχολίνης (alpha7nAChR) που εντοπίζονται σε γλουταμινεργικούς νευρώνες, με συνέπεια να μειώνεται η απελευθέρωση γλουταμινικού οξέος. Το γλουταμινικό οξύ δρα τοπικά και προάγει την έκκριση της ντοπαμίνης. Η υπόθεση αυτή ισχυροποιείται από το γεγονός ότι η χορήγηση γαλανταμίνης, ενός αγωνιστή των alpha7nAChR υποδοχέων, αναστέλλει την επίδραση του κυνουρενικού οξέος στη συγκέντρωση της ντοπαμίνης στο ραβδωτό σώμα (219).

Επίσης, έχει αναφερθεί επίδραση των κυτταροκινών στο σύστημα της νοραδρεναλίνης. Έχει βρεθεί ότι η IL-1 διεγείρει την νοραδρενεργική μεταβίβαση στον υποθάλαμο αρουραίων και ποντικών (220). Ακόμη, η IL-1 αυξάνει το λόγο MHPG( 3-μεθοξυ-4-υδροξυφενυλγλυκόλη)/NE (νοραδρεναλίνη) στον προμετωπιαίο φλοιό και στον ιππόκαμπο των ποντικών. Εκτός από την IL-1 και άλλες κυτταροκίνες επηρεάζουν τη νοραδρεναλίνη. Η ενδοπεριτοναϊκή έγχυση IL-2 στα ποντίκια αυξάνει τη συγκέντρωση της MHPG και το λόγο MHPG/NE στον υποθάλαμο. Τα στοιχεία για τον TNF-α είναι αντικρουόμενα. Έχει αναφερθεί ότι αυξάνει την MHPG στον εγκέφαλο, αλλά μόνο όταν βρίσκεται σε υψηλές δόσεις, ενώ άλλες μελέτες δείχνουν ότι μειώνει την απελευθέρωση της νοραδρεναλίνης (221).

## **Επίδραση των κυτταροκινών στη νευροεκφύλιση και στη νευρογένεση**

Απεικονιστικές καθώς και παθολογοανατομικές μελέτες έδειξαν ότι οι συναισθηματικές διαταραχές, όπως η μείζονα κατάθλιψη και η διπολική διαταραχή χαρακτηρίζονται από δομικές και λειτουργικές βλάβες της νευροπλαστικότητας σε διάφορες περιοχές του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ). Συγκεκριμένα, βρέθηκαν διαταραχές των νευρικών και των νευρογλοιακών κυττάρων στον ιππόκαμπο και στο μετωπιαίο λοβό ασθενών με κατάθλιψη και διπολική διαταραχή, ιδιαίτερα σε όσους εμφάνισαν πολλαπλά επεισόδια της νόσου. Επίσης, έχει παρατηρηθεί μειωμένη γονιδιακή έκφραση ειδικών πρωτεϊνών των αστροκυττάρων, του μεταφορέα του γλουταμικού καθώς επίσης και γονιδίων που σχετίζονται με τη μυελίνη και τα ολιγοδενδροκύτταρα στο μετωπιαίο, λοβό ασθενών με μείζονα κατάθλιψη. Παρομοίως, μελέτες που έγιναν σε τρωκτικά και θηλαστικά έδειξαν ότι η έκθεση στο στρες προκαλεί μεταβολές στον αριθμό των νευρώνων. Για παράδειγμα, η μακροχρόνια έκθεση σε υψηλά επίπεδα γλυκοκορτικοειδών προκαλεί ατροφία νευρώνων στον ιππόκαμπο, εμποδίζει την ανάπτυξη των νευρογλοιακών κυττάρων και μεταβάλλει το μεταβολισμό του γλουταμικού οξέος στα νευρογλοιακά κύτταρα. Το στρες μπορεί να προκαλέσει μείωση έως και 25% του αριθμού των GFAP (glial fibrillary acidic protein) θετικών κυττάρων στον ιππόκαμπο, με συνέπεια να μειώνεται ο όγκος του ιπποκάμπου (222).

Στις μεταβολές αυτές των νευρογλοιακών κυττάρων σημαντικό ρόλο διαδραματίζουν οι φλεγμονώδεις κυτταροκίνες καθώς μειώνουν τη νευροτροφική υποστήριξη και τη νευροδιαβίβαση των μονοαμινών, με αποτέλεσμα να προκαλείται απόπτωση των νευρικών κυττάρων και καταστροφή της μικρογλοίας. Διαταραχές στη σχέση νευρογλοίας-νευρώνων ενέχονται στην αιτιολογία της μείζονας κατάθλιψης και του νευροπαθητικού πόνου. Τα νευρογλοιακά κύτταρα και ειδικότερα τα αστρογλοιακά και τα μικρογλοιακά συμβάλλουν στη διατήρηση της ομοιόστασης του περιβάλλοντος των νευρώνων, με το να ρυθμίζουν τα επίπεδα των ηλεκτρολυτών, των νευροδιαβιβαστών, των κυτταροκινών και των νευροτροφικών παραγόντων. Το άγχος και η κατάθλιψη κινητοποιούν το ανοσοποιητικό σύστημα, με συνέπεια να ενεργοποιείται η μικρογλοία και να επαυξάνει με τη σειρά της την κινητοποίηση του ανοσοποιητικού με την περαιτέρω απελευθέρωση φλεγμονωδών κυτταροκινών.

Ένας σημαντικός παράγοντας που επηρεάζει την αλληλεπίδραση νευρογλοίας-νευρικών κυττάρων είναι ο BDNF (brain-derived neurotrophic factor). Ο BDNF παίζει σημαντικό ρόλο στη νευρογένεση και είναι ο κύριος νευροτροφικός παράγοντας του ιπποκάμπου. Ενέχεται στην πλαστικότητα, στην ανάπτυξη και στο θάνατο (απόπτωση) των νευρώνων και κατανέμεται ευρέως στον εγκεφαλικό ιστό. Η λειτουργία του BDNF εξαρτάται από τον υποδοχέα με τον οποίο συνδέεται. Έτσι, όταν συνδέεται με τον TRkB (tyrosine receptor kinase) προάγει τη διατήρηση και ανάπτυξη των κυττάρων. Αντίθετα, η πρόδρομη μορφή του BDNF (pro-BDNF) μπορεί να προκαλέσει απόπτωση όταν συνδέεται με τον υποδοχέα p75.

Μελέτες έδειξαν ότι η κατάθλιψη και το χρόνιο στρες προκαλούν μείωση των επιπέδων του BDNF. Στους ανθρώπους βρέθηκε ότι οι καταθλιπτικοί ασθενείς που δεν ελάμβαναν φαρμακευτική αγωγή είχαν χαμηλότερα επίπεδα BDNF σε σχέση με φυσιολογικούς μάρτυρες και καταθλιπτικούς που βρίσκονταν υπό φαρμακευτική αγωγή. Επίσης, μεταθανάτιες μελέτες του εγκεφάλου ασθενών που αυτοκτόνησαν βρήκαν χαμηλά επίπεδα BDNF και νευροτροφίνης 3 (NT-3) (223).

Ένας άλλος αυξητικός παράγοντας που σχετίζεται με την κατάθλιψη είναι ο FGF (fibroblast growth factor). Μειωμένη δραστηριότητα του FGF επηρεάζει την ανάπτυξη του εγκεφάλου και προδιαθέτει στην εμφάνιση κατάθλιψης. Γενικότερα, στην κατάθλιψη παρατηρείται μία διαταραχή της ισορροπίας μεταξύ νευροεκφυλιστικών και νευροπροστατευτικών παραγόντων.

Όπως αναφέρθηκε ο ιππόκαμπος αποτελεί μία κύρια δομή του εγκεφάλου όπου παρατηρείται νευροεκφύλιση και μείωση του όγκου του στους καταθλιπτικούς ασθενείς. Αυτή η μείωση του όγκου συνδέεται και με λειτουργικές διαταραχές, όπως τα γνωσιακά ελλείμματα που παρατηρούνται στους καταθλιπτικούς. Η μειωμένη νευρογένεση στον ιππόκαμπο θεωρείται ότι αποτελεί την κοινή οδό με την οποία δρουν στον εγκεφαλο συναισθηματικές διαταραχές και διαταραχές των ανωτέρων νοητικών λειτουργιών, όπως η γηριατρική κατάθλιψη και το σύμπλεγμα κατάθλιψη-ήπια γνωσιακή έκπτωση-άνοια. Επίσης, υποστηρίζεται ότι προβλήματα των νευρωνικών δικτύων που ασχολούνται με την επεξεργασία της πληροφορίας παρατηρούνται στην κατάθλιψη.

Η γνωσιακή έκπτωση που εμφανίζεται στην κατάθλιψη σχετίζεται και με τον παράγοντα NCAM (neural cell adhesion molecule). Το NCAM βρίσκεται στην επιφάνεια των νευρικών και νευρογλοιακών κυττάρων και παίζει ρόλο στην προσκόλληση των κυττάρων μεταξύ τους, στην ανάπτυξη των νευριτών, στην



πλαστικότητα της σύναψης, στη μνήμη και στη μάθηση. Η αποκοπή του γονιδίου του NCAM στα ποντίκια οδηγεί σε γνωσιακή έκπτωση και μεταβολή του συναισθήματος που συνοδεύεται από μεταβολές στη σεροτονινεργική νευροδιαβίβαση. Δηλαδή, ο NCAM ασκεί αντικαταθλιπτική δράση επηρεάζοντας τη νευρογένεση (194).

Διαπιστώνεται λοιπόν, ότι η νευροτροφική υπόθεση αποτελεί μία κύρια θεωρία για την παθογένεση της μείζονας κατάθλιψης. Σύμφωνα με αυτήν το στρες αυξάνει τα επίπεδα των γλυκοκορτικοειδών και μεταβάλλει την πλαστικότητα των κυττάρων, η οποία γίνεται με τη μείωση της συγκέντρωσης νευροτροφικών, αυξητικών παραγόντων. Στην κατηγορία αυτή κύριος εκπρόσωπος είναι ο BDNF, ο οποίος ασκεί σημαντική δράση στις δομές του μεταχιακού συστήματος και ιδιαίτερα στον ιππόκαμπο. Με τον τρόπο αυτό, η μείζονα κατάθλιψη αναστέλλει τη νευρογένεση και προάγει την απόπτωση, με συνέπεια να παρατηρείται ατροφία. Σύμφωνα με τη θεωρία αυτή η αποδρομή του καταθλιπτικού επεισοδίου εξαρτάται από την αναστροφή της προηγούμενης διαδικασίας, η οποία προϋποθέτει την αύξηση της συγκέντρωσης των αυξητικών παραγόντων, όπως ο BDNF (223).

## Επίδραση των αντικαταθλιπτικών στις κυτταροκίνες

Η καταθλιπτική διαταραχή αντιμετωπίζεται κατά κύριο λόγο με τη χρήση αντικαταθλιπτικών φαρμάκων. Υπάρχουν διάφορες κατηγορίες αντικαταθλιπτικών φαρμάκων, όπως τα τρικυκλικά (TCA), οι αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SSRIs) και οι αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης-νοραδρεναλίνης (SNRIs). Έχει βρεθεί ότι όλες οι παραπάνω κατηγορίες φαρμάκων επηρεάζουν το ανοσοποιητικό σύστημα με το να μειώνουν την παραγωγή της IFN- $\gamma$  και να αυξάνουν την παραγωγή της αντιφλεγμονώδους κυτταροκίνης IL-10 (224). Με τον τρόπο αυτό μειώνεται ο λόγος IFN- $\gamma$ /IL-10 (225,226,227). Ακόμη, έχει βρεθεί ότι τα SSRIs μειώνουν τη συγκέντρωση της IL-6 στον ορό των καταθλιπτικών ασθενών (228), ότι η αμιτριπτυλίνη και η νορτριπτυλίνη αναστέλλουν την απελευθέρωση IL-1 $\beta$  και TNF- $\alpha$  από τα μικρογλοιακά κύτταρα ποντικών που μελετήθηκαν σε καλλιέργειες κυττάρων (229), ενώ αντίστοιχα και η δεσιπραμίνη (230), όπως και οι παροξετίνη, σερτραλίνη και χλωμιπραμίνη μειώνουν την παραγωγή του TNF- $\alpha$  (231). Μάλιστα, βρέθηκε ότι χαμηλότερα επίπεδα TNF- $\alpha$  σε καταθλιπτικούς ασθενείς πριν από τη λήψη φαρμάκων, σχετίζονται με καλύτερη ανταπόκριση των ασθενών στη χορήγηση του αντικαταθλιπτικού φαρμάκου εσιταλοπράμη (232). Ο TNF- $\alpha$  μελετήθηκε και σε καταθλιπτικούς ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, οι οποίοι ελάμβαναν αντικαταθλιπτική αγωγή. Όσοι έπαιρναν TCA ή SNRI παρουσίασαν μείωση της συγκέντρωσης των TNF- $\alpha$  και CRP (233).

Διαπιστώνουμε λοιπόν ότι τα αντικαταθλιπτικά φάρμακα καταπολεμούν την κατάθλιψη με το να ασκούν ανασταλτική δράση στην ενεργοποίηση του ανοσοποιητικού συστήματος των καταθλιπτικών. Το ερώτημα που προκύπτει είναι με ποιους μηχανισμούς επιτυγχάνεται αυτή η δράση. Ένας μηχανισμός θα μπορούσε να είναι η μεταβολή της συγκέντρωσης των νευροδιαβιβαστών που προκαλούν τα αντικαταθλιπτικά, γιατί πιστεύεται ότι η επίδραση του εγκεφάλου στο ανοσοποιητικό σύστημα επιτελείται μέσω νευροδιαβιβαστών. Επίσης, τα αντικαταθλιπτικά μπορούν να επηρεάσουν την ευαισθησία των υποδοχέων των κορτικοστεροειδών στο ΚΝΣ. Συγκεκριμένα, αίρουν την έλλειψη ευαισθησίας των υποδοχέων αυτών που προκαλούν οι κυτταροκίνες στον υποθάλαμο και την υπόφυση, με συνέπεια να επανέρχεται στο φυσιολογικό η λειτουργία του άξονα υποθάλαμος-υπόφυση-επινεφρίδια. Ένας τρίτος μηχανισμός δράσης των αντικαταθλιπτικών είναι η μείωση της σύνθεσης NO και PGE<sub>2</sub> από τις

κυτταροκίνες, οι οποίες ενέχονται στην πρόκληση κατάθλιψης από τις κυτταροκίνες. Ακόμη, τα αντικαταθλιπτικά αναστέλλουν την ενεργοποίηση του IDO από τις κυτταροκίνες, με αποτέλεσμα να μη μειώνονται τα επίπεδα της σεροτονίνης στον εγκέφαλο και να μη διαταράσσεται ο άξονας υποθάλαμος-υπόφυση-επινεφρίδια. Επιπλέον, τα αντικαταθλιπτικά αυξάνουν τη συγκέντρωση του cAMP, με συνέπεια να αυξάνει ο BDNF και συνεπώς η νευρογένεση. Οι προαναφερθέντες μηχανισμοί εντοπίζονται στον εγκέφαλο. Όμως, τα αντικαταθλιπτικά ασκούν τη δράση τους και στην περιφέρεια. Στην περίπτωση αυτή δρουν άμεσα στα μακροφάγα και στα λεμφοκύτταρα και προάγουν την παραγωγή αντιφλεγμονωδών κυτταροκινών (π.χ IL-10), ενώ αναστέλλουν την παραγωγή φλεγμονωδών κυτταροκινών (234). Ειδικότερα, η δεσιπραμίνη υποστηρίζεται ότι ασκεί τον αντικαταθλιπτικό της ρόλο με το να επάγει τον αντιαποπτωτικό παράγοντα bcl-2 (235), ενώ ταυτόχρονα μειώνει τη γονιδιακή έκφραση των IL-1β, TNF-α, iNOS, CD11b και CD40 (236).

Χαρακτηριστικό παράδειγμα της αντιφλεγμονώδους δράσης των αντικαταθλιπτικών αποτελεί η αναλγητική δράση που παρουσιάζουν τα σκευάσματα αυτά. Τα φάρμακα αυτά φαίνεται να έχουν αποτελεσματικότητα στην αντιμετώπιση χρόνιου άλγους, νευρογενών αλγών και ημικρανίας (237).

## **ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

# ΥΛΙΚΟ

## 1. ΑΣΘΕΝΕΙΣ

Στη μελέτη συμπεριλήφθηκαν 47 γυναίκες με περιεμμηνοπαυσιακή κατάθλιψη, οι οποίες παρακολουθούνταν στα εξωτερικά ιατρεία της Ψυχιατρικής Κλινικής του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Λάρισας. Βασικό κριτήριο για τη συμμετοχή των γυναικών στη μελέτη ήταν να βρίσκονται στη φάση της περιεμμηνόπαυσης. Μετά από συνέντευξη και λήψη του ιατρικού ιστορικού των ασθενών, γινόταν εκτίμηση της καταθλιπτικής διαταραχής, με βάση τα κριτήρια ICD-10 της Παγκόσμιας Οργάνωσης Υγείας καθώς και εκτίμηση της βαρύτητας της καταθλιπτικής διαταραχής με τη βαθμολογική κλίμακα Hamilton Depression Rating Scale-17 (HAM-D 17).

Συμπεριλήφθηκαν στην έρευνα ασθενείς που πληρούσαν τα κριτήρια ICD-10 για καταθλιπτικό επεισόδιο ήπιο, μέτριο ή σοβαρό χωρίς ψυχωσικούς συντελεστές. Η βαρύτητα του καταθλιπτικού επεισοδίου, εκτός από την ψυχιατρική συνέντευξη, αξιολογήθηκε και με την κλίμακα HAM-D και πήραν μέρος στη μελέτη όσες είχαν συνολική βαθμολογία πάνω από 11.

Βασικά κριτήρια για τη συμμετοχή στη μελέτη ήταν τα ακόλουθα:

- Η γυναίκα να βρίσκεται στη φάση της κλιμακτηρίου
- Οι καταθλιπτικές γυναίκες να πληρούν τα κριτήρια κατάθλιψης σύμφωνα με το ταξινομικό σύστημα ICD-10.

Κριτήρια για τον αποκλεισμό από τη μελέτη αυτή ήταν:

- Η διπολική διαταραχή
- Η συνυπάρχουσα οργανική νόσος που μπορεί να προκαλέσει κατάθλιψη
- Η φαρμακευτική αγωγή που έχει ως πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια την κατάθλιψη
- Η ύπαρξη ιστορικού ψυχωσικής διαταραχής σχιζοφρενικού ή άλλου τύπου
- Η παρουσία πρόσφατου (< 2 μήνες) έντονου στρεσογόνου παράγοντα, όπως το πένθος, που κατά την κλινική εκτίμηση μπορεί να αποτελέσει σημαντικό εκλυτικό παράγοντα καταθλιπτικής συμπτωματολογίας.

- Η διενέργεια υστερεκτομής.
- Η οξεία ή χρόνια λοίμωξη
- Η χρόνια πάθηση που να επηρεάζει την ανοσιακή ή ενδοκρινική λειτουργία (π.χ καρκίνος, ανοσοανεπάρκειες, αυτοάνοσα νοσήματα).
- Η λήψη φαρμάκων που ενδέχεται να επηρεάζουν το ανοσιακό σύστημα π.χ κορτικοειδή.
- Η ορμονική θεραπεία υποκατάστασης

## 2. MARTYPES

Συμμετείχαν στη μελέτη 57 μάρτυρες που ήταν περιεμμηνοπαυσιακές γυναίκες χωρίς κατάθλιψη, οι οποίες επισκέφθηκαν τα εξωτερικά ιατρεία της Γυναικολογικής Κλινικής με σκοπό να κάνουν τεστ Παπανικολάου. Απαραίτητη προϋπόθεση για τη συμμετοχή στη μελέτη ήταν να βρίσκεται η γυναίκα στη φάση της κλιμακτηρίου και να μην πάσχει από κατάθλιψη. Αυτό πιστοποιούνταν με τη βοήθεια ψυχιατρικής συνέντευξης και με τη συμπλήρωση της HAM-D. Γυναίκες με συνολική βαθμολογία πάνω από 11 στην HAM-D δεν συμπεριλαμβάνονταν στην ομάδα των μαρτύρων.

Οι μάρτυρες που συμπεριλήφθηκαν δεν είχαν υποστεί υστερεκτομή, δεν εμφάνιζαν οξεία ή χρόνια λοίμωξη, ήταν ελεύθεροι από χρόνια πάθηση που να επηρεάζει την ανοσιακή ή ενδοκρινική λειτουργία, καθώς και ελεύθεροι από χρήση φαρμάκων που να επηρεάζει το ανοσοποιητικό σύστημα, και δεν βρίσκονταν σε ορμονική θεραπεία υποκατάστασης.

## ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ ΕΡΕΥΝΑΣ

### Στάδια έρευνας

Τα βασικά στάδια της έρευνας ήταν:

- Διάγνωση της κλιμακτηρίου
- Ψυχιατρική εκτίμηση των γυναικών βασιζόμενη στην ταξινόμηση των ψυχιατρικών διαταραχών σύμφωνα με το ταξινομικό σύστημα ICD-10 (International Classification of Diseases) του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας.
- Χρήση διαγνωστικών ψυχομετρικών εργαλείων-ερωτηματολογίων, για την καλύτερη εκτίμηση της ψυχοπαθολογίας.
- Αιμοληψία
- Άμεση φυγοκέντρωση,.
- Φύλαξη του ορού σε βαθιά ψύξη (-80°C), μέσα σε 30 λεπτά από τη λήψη του αίματος
- Μετά την ολοκλήρωση της συγκέντρωσης των δειγμάτων του υπό εξέταση πληθυσμού, έγινε απόψυξη του ορού και η μέτρηση των ορμονικών και ανοσολογικών παραμέτρων που εξετάζει η παρούσα μελέτη.

## 1. ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΠΕΡΙΕΜΜΗΝΟΠΑΥΣΗΣ

Βασικό κριτήριο για τη συμμετοχή των γυναικών στη μελέτη ήταν να βρίσκονται στη φάση της περιεμμηνόπαυσης.. Υπάρχει ένας και μοναδικός δείκτης που είναι η διαταραχή της εμμήνου ρύσεως, ο οποίος καθορίζει την έννοια της περιεμμηνόπαυσης. Για να θεωρηθεί ότι μία γυναίκα διανύει την περιεμμηνοπαυσιακή περίοδο πρέπει να εμφανίζει ανωμαλίες του εμμηνορυσιακού κύκλου, αλλά με την παρουσία τουλάχιστον μίας εμμήνου ρύσεως τους τελευταίους δώδεκα μήνες. Αντίθετα, μετά την παρέλευση δώδεκα μηνών χωρίς την εμφάνιση εμμήνου ρύσεως θεωρείται ότι η γυναίκα έχει μπει στη φάση της εμμηνόπαυσης (239).

## 2. ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΚΑΤΑΘΛΙΨΗΣ

Βασικό στοιχείο διαχωρισμού του πληθυσμού σε ομάδες ήταν η ύπαρξη ή μη κατάθλιψης. Η διάγνωση της κατάθλιψης έγινε με βάση το ταξινομικό σύστημα ICD-10, το οποίο καθορίζει τις προϋποθέσεις για να χαρακτηριστεί ένα επεισόδιο ως καταθλιπτικό και στη συνέχεια κατατάσσει το καταθλιπτικό επεισόδιο σε διάφορες κατηγορίες. Η παρούσα μελέτη ασχολείται με τις κατηγορίες ήπιο, μέτριο και σοβαρό καταθλιπτικό επεισόδιο.

Συγκεκριμένα:

### **Καταθλιπτικό επεισόδιο**

G1. Για να χαρακτηριστεί ένα επεισόδιο ως καταθλιπτικό πρέπει να διαρκεί τουλάχιστον δύο εβδομάδες.

G2. Πρέπει να απουσιάζουν υπομανιακά και μανιακά συμπτώματα που να πληρούν τα κριτήρια για να χαρακτηριστεί ένα επεισόδιο ως μανιακό ή υπομανιακό σε οποιαδήποτε φάση της ζωής του ατόμου.

G3. Το καταθλιπτικό επεισόδιο δεν πρέπει να οφείλεται σε ψυχοδραστικές ουσίες ούτε σε κάποιον οργανικό παράγοντα.



### **Ήπιο καταθλιπτικό επεισόδιο**

A. Πρέπει να πληρούνται τα γενικά κριτήρια χαρακτηρισμού ενός επεισοδίου ως καταθλιπτικού

B. Τουλάχιστον δύο από τα παρακάτω τρία συμπτώματα πρέπει να είναι παρόντα:

1. Καταθλιπτική διάθεση που είναι ξεκάθαρα παθολογική για το συγκεκριμένο άτομο, παρούσα για το περισσότερο μέρος της ημέρας σχεδόν κάθε ημέρα, επηρεαζόμενη από περιστάσεις και με διάρκεια τουλάχιστον δύο εβδομάδες.
2. Έντονη ελάττωση του ενδιαφέροντος ή της ευχαρίστησης σε όλες ή σχεδόν όλες τις δραστηριότητες, οι οποίες φυσιολογικά προκαλούν ευχαρίστηση.
3. Κόπωση ή απώλεια ενεργητικότητας.

Γ. Επιπρόσθετο σύμπτωμα ή συμπτώματα από τα παρακάτω, ώστε ο ασθενής μαζί με τα προηγούμενα συμπτώματα που αναφέρθηκαν να εμφανίζει συνολικά τουλάχιστον τέσσερα συμπτώματα.

1. Απώλεια αυτοπεποίθησης
2. Αισθήματα αναξιότητας ή υπερβολικής ή απρόσφορης ενοχής.
3. Υποτροπιάζουσες σκέψεις θανάτου, υποτροπιάζων αυτοκτονικός ιδεασμός χωρίς κάποιο συγκεκριμένο σχέδιο ή μια απόπειρα αυτοκτονίας ή ένα συγκεκριμένο σχέδιο για αυτοκτονία.
4. Ελαττωμένη ικανότητα του ατόμου να σκεφθεί ή να συγκεντρωθεί ή αναποφασιστικότητα.
5. Ψυχοκινητική διέγερση ή επιβράδυνση
6. Αϋπνία ή υπερυπνία
7. Διαταραχές της όρεξης (ελάττωση ή αύξηση) με αντίστοιχες μεταβολές του βάρους.

### **Μέτριο καταθλιπτικό επεισόδιο**

A. Πρέπει να πληρούνται τα γενικά κριτήρια χαρακτηρισμού ενός επεισοδίου ως καταθλιπτικού.

Β. Τουλάχιστον δύο από τα τρία συμπτώματα του κριτηρίου Β πρέπει να είναι παρόντα.

Γ. Επιπρόσθετα συμπτώματα από το κριτήριο Γ πρέπει να είναι παρόντα, ώστε το σύνολο των συμπτωμάτων να είναι τουλάχιστον έξι.

### **Σοβαρό καταθλιπτικό επεισόδιο χωρίς ψυχωσικούς συντελεστές**

Η ύπαρξη σοβαρών συμπτωμάτων όπως η ψυχοκινητική διέγερση ή επιβράδυνση μπορεί να έχουν ως αποτέλεσμα την ανικανότητα ή έλλειψη διάθεσης του ασθενή περιγράψει λεπτομερώς τη συμπτωματολογία του. Σε αυτή την περίπτωση ο χαρακτηρισμός ενός καταθλιπτικού επεισοδίου ως σοβαρού μπορεί να δικαιολογηθεί.

Α. Πρέπει να πληρούνται τα γενικά κριτήρια χαρακτηρισμού ενός επεισοδίου ως καταθλιπτικού.

Β. Και τα τρία συμπτώματα του κριτηρίου Β πρέπει να είναι παρόντα.

Γ. Επιπρόσθετα συμπτώματα από το κριτήριο Γ πρέπει να είναι παρόντα, ώστε το σύνολο των συμπτωμάτων να είναι τουλάχιστον οκτώ.

Δ. Δεν πρέπει να υπάρχουν ψευδαισθήσεις, παραληρητικές ιδέες ή καταθλιπτική εμβροντησία.

### **3. ΚΑΤΑΓΡΑΦΗ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ**

Η καταγραφή της φαρμακευτικής αγωγής αφορούσε κυρίως τη χρήση αντικαταθλιπτικών φαρμάκων και πιο συγκεκριμένα εκλεκτικών αναστολέων επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SSRIs) από τις καταθλιπτικές περιεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Με τον τρόπο αυτό οι καταθλιπτικές περιεμμηνοπαυσιακές γυναίκες χωρίστηκαν σε δύο υποομάδες ανάλογα με το αν ελάμβαναν ή όχι SSRIs. Στην κατηγορία των SSRIs συγκαταλέγονται οι φαρμακευτικές ουσίες σιταλοπράμη, φλουοξετίνη, φλουβοξαμίνη, παροξετίνη και σεφτραλίνη. Ο διαχωρισμός αυτός έγινε για να μελετηθεί η επίδραση που έχουν τα SSRIs στα επίπεδα των ορμονικών και ανοσολογικών παραμέτρων που εξετάζει η μελέτη. Επίσης, αναφέρεται στη βιβλιογραφία ότι τα συγκεκριμένα φάρμακα βοηθούν στην αντιμετώπιση των εξάψεων. Μελετήθηκε, λοιπόν κατά πόσον οι περιεμμηνοπαυσιακές γυναίκες που ελάμβαναν SSRIs είχαν λιγότερες εξάψεις από τις υπόλοιπες. Η καταγραφή της

αγωγής συνίστατο στη φαρμακευτική ουσία που ελάμβαναν και στο χρονικό διάστημα για το οποίο την ελάμβαναν.

#### **4. ΨΥΧΟΜΕΤΡΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ**

Στα πλαίσια συλλογής πληροφοριών, χρήσιμων στην καλύτερη και ορθότερη εκτίμηση της ψυχικής κατάστασης και της περιεμμηνόπαυσης, έγινε χρήση συγκεκριμένων ερευνητικών και διαγνωστικών εργαλείων.

Αυτά είναι:

- Η κλίμακα HAM-D 17 (Hamilton Depression Rating Scale) για την εκτίμηση της κατάθλιψης.
- Η κλίμακα HAM-A (Hamilton Anxiety Rating Scale) για την εκτίμηση του άγχους.

##### **Hamilton Depression Rating Scale 17**

Η Hamilton Depression Rating Scale 17 (HDRS 17) χρησιμοποιείται για την εκτίμηση καταθλιπτικών συμπτωμάτων σε παιδιά και ενήλικες. Χρησιμοποιείται ευρύτατα για την καταγραφή της μεταβολής των καταθλιπτικών συμπτωμάτων κατά τη διάρκεια αντικαταθλιπτικών θεραπειών, καθώς επίσης και για τον έλεγχο της αποτελεσματικότητας νέων αντικαταθλιπτικών φαρμάκων. Δίδεται συνήθως πριν από τη χορήγηση του αντικαταθλιπτικού φαρμάκου καθώς και ύστερα από κάποιο ικανό διάστημα χορήγησης της θεραπείας, με σκοπό να καταγραφεί η μεταβολή των καταθλιπτικών συμπτωμάτων και να ρυθμιστεί κατάλληλα η φαρμακευτική αγωγή. Το μειονέκτημα της HDRS είναι το γεγονός ότι συμπληρώνεται από τον εξεταστή και όχι από τον ασθενή, με συνέπεια να υπεισέρχεται ο υποκειμενικός παράγοντας, σε αντίθεση με άλλες κλίμακες που τις συμπληρώνει ο ασθενής.

Υπάρχουν διάφορες μορφές της κλίμακας ανάλογα με τον αριθμό των ερωτήσεων. Στην παρούσα μελέτη οι ερωτήσεις ήταν 17 (HAM-D 17). Εκτός από τη συνέντευξη, χρήσιμες πληροφορίες για τη συμπλήρωση της κλίμακας μπορεί να δοθούν από φίλους και συγγενείς του ατόμου, καθώς και να αντληθούν από τον ιατρικό του φάκελο.

Η HAM-D 21 περιέχει τέσσερις επιπλέον ερωτήσεις, οι οποίες δεν αφορούν τη βαρύτητα της κατάθλιψης, αλλά εξετάζουν συμπτώματα που είναι δυνατόν να συνοδεύουν μία καταθλιπτική διαταραχή, όπως οι παρανοϊκές ιδέες και οι ιδεοληψίες.

Τα θέματα που τίγονται στις 17 ερωτήσεις της HAM-D αφορούν το καταθλιπτικό συναίσθημα, αισθήματα ενοχής, αυτοκτονία, εργασιακές δυσκολίες, ψυχοκινητική επιβράδυνση, άγχος, ανησυχία, γαστρεντερικές και άλλες σωματικές διαταραχές, απώλεια της λίμπιντο, υποχονδρίαση, έλλειψη εναισθησίας και απώλεια βάρους.

Από τις 17 ερωτήσεις οι 9 βαθμολογούνται από 0 έως 4, ενώ οι υπόλοιπες 8 από 0 έως 2. Στις 9 ερωτήσεις το 0 αντιπροσωπεύει την απουσία καταθλιπτικών συμπτωμάτων, το 1 εκφράζει αμφιβολία για την ύπαρξη καταθλιπτικών συμπτωμάτων, το 2 σημαίνει ήπια καταθλιπτικά συμπτώματα, το 3 σηματοδοτεί μέτρια συμπτώματα, ενώ το 4 σοβαρά. Στις υπόλοιπες 8 ερωτήσεις το 0 αντιπροσωπεύει την απουσία συμπτωμάτων, το 1 εκφράζει αμφιβολία για την ύπαρξη καταθλιπτικών συμπτωμάτων, ενώ το 2 σημαίνει την αδιαμφισβήτητη ύπαρξη συμπτωμάτων.

Το συνολικό αποτέλεσμα της κλίμακας αποτελεί έναν δείκτη της ύπαρξης και της βαρύτητας της κατάθλιψης. Συγκεκριμένα:

<b>HAM-D score</b>	<b>Κατάθλιψη</b>
<10	Απουσία
10-13	Ήπια
13-17	Μέτρια
>17	Σοβαρή

### **Hamilton Anxiety Scale**

Η Hamilton Anxiety Scale (HAM-A) είναι μία κλίμακα με 14 θέματα που υπολογίζει τη βαρύτητα των συμπτωμάτων του άγχους σε παιδιά και ενήλικες.

Χρησιμοποιείται για την εκτίμηση της αποτελεσματικότητας των θεραπειών κατά του άγχους και κυρίως για τον έλεγχο της αποτελεσματικότητας των φαρμάκων που καταπολεμούν το άγχος. Αυτό γίνεται με τη χορήγηση της HAM-A πριν από την έναρξη της φαρμακευτικής καθώς και ύστερα από κάποιο ικανό διάστημα χορήγησης της θεραπείας, με σκοπό να καταγραφεί η μεταβολή των συμπτωμάτων του άγχους και να ρυθμιστεί κατάλληλα η φαρμακευτική αγωγή.

Η HAM-A δημιουργήθηκε από το Max Hamilton το 1959. Υπολογίζει το συνολικό άγχος, το ψυχικό άγχος που εκδηλώνεται με ψυχοκινητική ανησυχία και

ψυχική δυσφορία, καθώς και το σωματικό άγχος που αφορά σωματικά ενοχλήματα, τα οποία προέρχονται από το άγχος.

Το μειονέκτημα της HAM-A είναι το γεγονός ότι συμπληρώνεται από τον εξεταστή και όχι από τον ασθενή, με συνέπεια να υπεισέρχεται ο υποκειμενικός παράγοντας, σε αντίθεση με άλλες κλίμακες που τις συμπληρώνει ο ασθενής.

Αποτελείται από 14 ερωτήσεις που βαθμολογούνται από 0 έως 4. Το ψυχικό άγχος εξετάζεται από 7 ερωτήσεις, ενώ το σωματικό άγχος από τις υπόλοιπες 7.

Σύμφωνα με το Hamilton τομείς ψυχικού άγχους που εξετάζει η κλίμακά του είναι η γενική αγχώδης διάθεση, αυξημένος φόβος, αίσθημα έντασης και διαταραχές συγκέντρωσης. Αντίθετα, σωματικά συμπτώματα είναι τα μυϊκά άλγη, αίσθημα αδυναμίας, καρδιαγγειακά προβλήματα και υπερκινητικότητα.

Η βαθμολόγηση των 14 ερωτήσεων γίνεται από 0 έως 4. Το 0 σημαίνει ότι δεν υπάρχει άγχος, το 1 σημαίνει ήπιο άγχος, το 2 σημαίνει μέτριο άγχος, το 3 σοβαρό άγχος και το 4 πολύ σοβαρό άγχος που οδηγεί σε έκπτωση της λειτουργικότητας. Το συνολικό σκορ κυμαίνεται από 0 έως 56. Το σκορ για τις 7 ερωτήσεις ψυχικού άγχους είναι από 0 έως 28, ενώ για τις 7 ερωτήσεις σωματικού άγχους είναι και πάλι από 0 έως 28.

Η σοβαρότητα του άγχους καθορίζεται ως εξής:

<b>HAM-A score</b>	<b>Άγχος</b>
<17	Απουσία
18-24	Ήπιο
25-30	Μέτριο
>30	Σοβαρό

## **5. ΣΥΛΛΟΓΗ ΔΕΙΓΜΑΤΩΝ ΑΙΜΑΤΟΣ**

Για τη μέτρηση των ορμονικών και ανοσολογικών δεικτών της μελέτης ήταν απαραίτητη η λήψη αίματος. Αυτή γινόταν τις πρωϊνές ώρες (8-12 π.μ) και το αίμα συλλεγόταν σε φιαλίδια που περιείχαν EDTA ως αντιπηκτικό. Στη συνέχεια γινόταν η φυγοκέντρηση των δειγμάτων στις 3.500 στροφές για 5 λεπτά σε θερμοκρασία δωματίου και η παραλαβή του ορού. Αυτός κατόπιν τοποθετείτο σε βαθιά ψύξη (-80°C). Το χρονικό διάστημα από την αιμοληψία μέχρι και την τοποθέτηση του ορού

στο ψυγείο δεν ξεπερνούσε τα 30 λεπτά, για να μην αλλοιωθούν οι δείκτες που επρόκειτο να μετρηθούν.

## **6. ΜΕΤΡΗΣΗ ΟΡΜΟΝΙΚΩΝ ΚΑΙ ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΚΩΝ ΔΕΙΚΤΩΝ**

Μετά την συγκέντρωση ολόκληρου του πληθυσμού που αποτελείτο από 107 γυναίκες, άρχισε η διαδικασία μέτρησης των ορμονικών και ανοσολογικών δεικτών. Συγκεκριμένα, έγινε απόψυξη του αποθηκευμένου ορού, ένα μέρος του οποίου μεταφέρθηκε στο Βιοχημικό Εργαστήριο του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Λάρισας για να υπολογιστούν οι ορμονικοί δείκτες, ενώ το υπόλοιπο μέρος του ορού μεταφέρθηκε στο Εργαστήριο Ανοσολογίας και Ιστοσυμβατότητας του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Λάρισας για τη μέτρηση των ανοσολογικών δεικτών.

### **6.1 ΟΡΜΟΝΙΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ**

Οι ορμονικοί δείκτες που υπολογίστηκαν ήταν:

- T3 (Τριϊωδοθυρονίνη)
- FT4 (Ελεύθερη Θυροξίνη)
- TSH (Θυρεοειδοτρόπος ορμόνη)
- TESTO (Τεστοστερόνη)
- DHEAS (Θειϊκή δεϋδροεπιανδροστερόνη)
- FSH ( Ωοθυλακιοτρόπος ορμόνη)
- LH (Ωχρινοποιητική ορμόνη)
- E2 (Οιστραδιόλη)
- PRL (Προλακτίνη)
- PRO (Προγεστερόνη)

Ο υπολογισμός των ορμονικών δεικτών έγινε με την ανοσολογική μέθοδο ηλεκτροχημειοφωταύγειας ECLIA. Η μέθοδος αυτή χρησιμοποιήθηκε στον ανοσολογικό αναλυτή MODULAR ANALYTICS E170 της εταιρίας ROCHE.

Το εύρος των φυσιολογικών τιμών για τις ορμόνες του θυρεοειδούς ήταν:

T3: 0,8-2 ng/ml

TSH: 0,27-4,2 μIU/ml

FT4: 0,7-2 ng/dl

Οι τιμές των υπολοίπων ορμονών μεταβάλλονται κατά τη διάρκεια της περιεμμηνόπαυσης, οπότε δεν είναι σωστό να αναφερθεί εύρος φυσιολογικών τιμών.

## 6.2 ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ

Οι ανοσολογικοί δείκτες που υπολογίστηκαν ήταν:

- TRF (τρανσφερίνη)
- AAT ( $\alpha_1$  αντιτρυψίνη)
- SAA (πρωτεΐνη Α του αμυλοειδούς του ορού)
- HPT (απτοσφαιρίνη)
- C3 (παράγων 3 του συμπληρώματος)
- C4 (παράγων 4 του συμπληρώματος)
- CRP (C-αντιδρώσα πρωτεΐνη)
- TgAb (αντιθυρεοσφαιρινικά αντισώματα)
- TPO-Ab (αντισώματα έναντι περοξειδάσης)
- TNF- $\alpha$  (παράγων νέκρωσης των όγκων  $\alpha$ )
- IL-6 (ιντερλευκίνη-6)
- IL-10 (ιντερλευκίνη 10)

### **TgAb**

#### **Μέθοδος: ELISA**

Η ανοσοενζυμική μέθοδος ELISA (QUANTA Lite™ Thyroid T ELISA) χρησιμοποιείται για τον προσδιορισμό αυτοαντισωμάτων θυρεοσφαιρίνης στον ανθρώπινο ορό.

#### **Αρχή μεθόδου**

Το κεκαθαρμένο ανθρώπινο αντιγόνο της θυρεοσφαιρίνης είναι συνδεδεμένο στα πηγαδάκια της μικροπλάκας από πολυστυρένιο και 100  $\mu$ l αραιωμένων δειγμάτων ασθενών προσθέτονται στα πηγαδάκια επιτρέποντας τα αντιθυρεοειδικά αντισώματα να συνδεθούν με το ακινητοποιημένο αντιγόνο. Μη αντιδρώντα αντισώματα ξεπλένονται και προστίθεται αντιανθρώπινο IgG αντίσωμα συνδεδεμένο με ένζυμο. Η δεύτερη επώαση επιτρέπει τη σύνδεση του αντιανθρώπινου IgG αντισώματος με τα σχηματιζόμενα συμπλέγματα αντισώματος-ακινητοποιημένου

αντιγόνου. Στη συνέχεια η προσθήκη υποστρώματος υπεροξειδάσης προκαλεί χρωματική αλλαγή ανάλογη με τη συγκέντρωση των αντισωμάτων. Μετά τη διακοπή της ενζυματικής παραγωγής χρώματος, η παρουσία ή απουσία αντισωμάτων συγκρίνεται με την οπτική πυκνότητα των προτύπων αναφοράς.

**Φυσιολογικές τιμές:0-250 Units/ml**

### **TPOAb**

#### **Μέθοδος: ELISA**

Η ανοσοενζυμική μέθοδος ELISA(QUANTA Lite™ Thyroid M ELISA) χρησιμοποιείται για τον προσδιορισμό αυτοαντισωμάτων θυρεοειδικής υπεροξειδάσης στον ανθρώπινο ορό. Αντισώματα έναντι του θυρεοειδικού μικροσωματικού αντιγόνου μετρώνται σε αυτήν την εξέταση. Έχει διαπιστωθεί ότι το κύριο αντιγόνο των θυρεοειδικών μικροσωμάτων είναι το ένζυμο της θυρεοειδικής υπεροξειδάσης TPO.

#### **Αρχή μεθόδου**

Η ίδια με την TgAb.

**Φυσιολογικές τιμές:0-100 Units/ml**

### **Πρωτεΐνες οξείας φάσης**

Προσδιορίστηκαν με ανοσονεφελομετρία ( Nefelometer, BN II System, Dade Behring) σε δείγματα ορού οι ακόλουθες πρωτεΐνες οξείας φάσεως: CRP, αμυλοειδές Α του ορού (SAA), α<sub>1</sub>-αντιθρυψίνη (AAT), τρανσφερίνη (TRF), αποσφαιρίνη (HPT), C3, C4. Τα δείγματα ορού συντηρούνταν σε aliquots στους -80 °C και πριν την επεξεργασία τους γινόταν απόψυξη ώστε να βρίσκονται σε θερμοκρασία δωματίου.

### **Κυτταροκίνες**

Οι κυτταροκίνες IL-6, IL-10 και TNF-α προσδιορίστηκαν με την ανοσοενζυμική μέθοδο ELISA (ELISA BM της εταιρίας Bender MedSystems).

#### **Αρχή μεθόδου**

Ένα μονοκλωνικό αντίσωμα της κυτταροκίνης βρίσκεται προσροφημένο πάνω σε μικροπηγαδάκια πλακετών. Όταν το αντίσωμα έρθει σε επαφή με τον ορό που



περιέχει την κυτταροκίνη, ενώνεται με αυτήν. Στη συνέχεια ένα πολυκλωνικό αντίσωμα της κυτταροκίνης προστίθεται και σχηματίζει δεσμό με την κυτταροκίνη που έχει ενωθεί με το πρώτο (μονοκλωνικό) αντίσωμα. Το προϊόν που προκύπτει έχει χρωματιστεί τόσο όσο αναλογεί στην ποσότητα της κυτταροκίνης που υπάρχει στο δείγμα.

## 7. ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Η στατιστική ανάλυση πραγματοποιήθηκε με τη βοήθεια του στατιστικού πακέτου SPSS 15.0 . Το επίπεδο σημαντικότητας τέθηκε στο  $\alpha=0.05$  για δίπλευρους ελέγχους, δηλαδή ο έλεγχος θεωρήθηκε ότι καταλήγει σε στατιστικά σημαντικό συμπέρασμα όταν Sig. ή p-τιμή ελέγχου μικρότερη του 0.05. Λόγω του μεγάλου πλήθους στατιστικών ελέγχων που πραγματοποιήθηκαν τιμές σημαντικότητας μεταξύ 0.01 και 0.05 θεωρήθηκαν οριακά σημαντικές.

Υπολογίστηκαν περιγραφικά στατιστικά μέτρα. Εφαρμόστηκε ο έλεγχος Shapiro-Wilk για την αξιολόγηση της υπόθεσης ότι τα δεδομένα για τις καταγεγραμμένες ποσοτικές μεταβλητές ακολουθούν την κανονική κατανομή. Εφαρμόστηκε το t-test για τη σύγκριση μεταξύ μέσων τιμών ποσοτικών μεταβλητών (π.χ. εργαστηριακών μετρήσεων). Εφαρμόστηκαν επίσης οι μη-παραμετρικοί έλεγχοι Wilcoxon-Mann-Whitney και Kruskal-Wallis για τη σύγκριση μεταξύ ποσοτικών μετρήσεων σε δύο και σε τρεις ομάδες αντίστοιχα. Για τον υπολογισμό των συσχετίσεων μεταξύ ποσοτικών ή ποιοτικών διατεταγμένων μεταβλητών υπολογίστηκε ο συντελεστής συσχέτισης κατά Spearman  $\rho$ .

## **ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ**

### **Δημογραφικά χαρακτηριστικά**

Στη μελέτη πήραν μέρος 107 γυναίκες που βρίσκονταν στη φάση της κλιμακτηρίου.

Το δείγμα χωρίστηκε στις εξής ομάδες:

A. Περιεμμηνοπαυσιακές γυναίκες χωρίς ψυχοπαθολογία . (59 άτομα)

B. Περιεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με κατάθλιψη (47 άτομα)

B1. Περιεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με κατάθλιψη που ελάμβαναν φαρμακευτική αγωγή με εκλεκτικούς αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SSRIs). (21 άτομα)

B2. Περιεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με κατάθλιψη που δεν ελάμβαναν φαρμακευτική αγωγή. (26 άτομα)

Η κατάθλιψη διαχωρίστηκε σε ήπια, μέτρια ή μείζονα, σύμφωνα με το ταξινομικό σύστημα ICD-10.

Γ. Περιεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με άγχος. (46 άτομα)

Η ηλικία του δείγματος των εξεταζομένων είναι ένα από τα δημογραφικά χαρακτηριστικά που διερευνήθηκε. Το νεότερο άτομο της μελέτης ήταν 40 ετών και το μεγαλύτερο 58. Ο μέσος όρος ηλικίας του δείγματος ήταν 49,9 έτη και η τυπική απόκλιση ήταν 5,9.

Η ηλικιακή κατανομή των ομάδων του δείγματος είναι η παρακάτω:

Ομάδες	N	Min(yrs)	Max(yrs)	Mean(yrs)	SD
A	58	40	57	50,34	2,74
B	47	40	57	50,13	3,96
B1	21	43	57	51,04	3,85
B2	26	40	56	49,42	3,94
Γ	46	41	58	50,36	3,98
Σύνολο	107	40	58	49,90	5,90

**Πίνακας 1.** Ηλικιακή κατανομή των ομάδων του δείγματος

Η διερεύνηση της οικογενειακής κατάστασης των ατόμων της μελέτης έδειξε ότι 93 γυναίκες ήταν έγγαμες, 10 ήταν διαζευγμένες, 3 ήταν χήρες και 1 ήταν άγαμη.

Η ομάδα A αποτελείτο από 58 γυναίκες εκ των οποίων οι 52 ήταν έγγαμες (89,6%), οι 5 ήταν διαζευγμένες (8,6%) και η 1 (1,8%) ήταν άγαμη.

Η ομάδα B αποτελείτο από 47 γυναίκες εκ των οποίων οι 39 ήταν έγγαμες (83%), οι 5 ήταν διαζευγμένες (10,6%) και 3 ήταν χήρες (7,6%).

Η ομάδα Γ αποτελείτο από 46 γυναίκες εκ των οποίων οι 38 ήταν έγγαμες (82,6%), οι 5 ήταν διαζευγμένες (10,86%) και 3 ήταν χήρες (6,5%).

Ομάδες	N	Έγγαμες	Άγαμες	Διαζευγμένες	Χήρες
A	58	52 (89,6%)	1 (1,8%)	5 (8,6%)	0 (0%)
B	47	39 (83%)	0 (0%)	5 (10,6%)	3 (7,6%)
Γ	46	38 (82,6%)	0 (0%)	5 (10,86%)	3 (6,5%)
Σύνολο	107	93 (87%)	1 (0,9%)	10 (9,3%)	3 (2,8%)

**Πίνακας 2.** Οικογενειακή κατάσταση των ομάδων του δείγματος

Το κάπνισμα ήταν ένα ακόμη δημογραφικό στοιχείο που μελετήθηκε. Από τις 107 γυναίκες που συμμετείχαν στη μελέτη οι 30 (28%) ήταν καπνίστριες και οι 77 (72%) δεν κάπνιζαν.

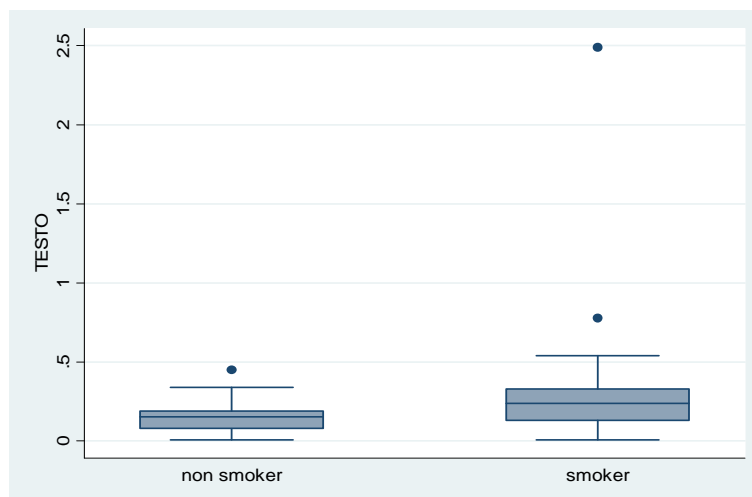
Στη συνέχεια ερευνήθηκε κατά πόσον το κάπνισμα συσχετιζόταν με τα επίπεδα των τιμών των ορμονικών και ανοσολογικών δεικτών που επρόκειτο να μελετηθούν.

ΔΕΙΚΤΕΣ	ΚΑΠΝΙΣΤΡΙΕΣ	ΜΗ ΚΑΠΝΙΣΤΡΙΕΣ	t-test	p-value	CI (95%)
<b>T3 (ng/ml)</b>	1,24 ± 0,20	1,23 ± 0,26	-0,230	0,818	-0,12 - 0,01
<b>TSH (μIU/ml)</b>	1,27 ± 1,36	1,84 ± 1,91	1,451	0,151	-0,21 - 1,37
<b>FT4 (ng/dl)</b>	1,39 ± 0,35	1,42 ± 0,37	0,303	0,763	-0,14 - 1,19
<b>TESTO ng/ml</b>	0,32 ± 0,45	0,16 ± 0,90	-1,986	<b>0,056</b>	-0,34 - 0,01
<b>DHEAS μg/dl</b>	134,77± 99,81	88,27 ± 54,04	-2,312	<b>0,026</b>	-87,20 - -5,79
<b>FSH (mIU/ml)</b>	67,22 ± 29,67	79,51 ± 33,71	1,660	0,101	-2,45 - 27,03
<b>LH (mIU/ml)</b>	33,03 ± 14,52	37,12 ± 18,25	1,054	0,295	-3,64 - 11,83
<b>E2 (pg/ml)</b>	23,38 ± 25,09	14,37 ± 17,75	-1,729	0,091	-19,50 - 1,48
<b>PRL (ng/ml)</b>	13,67 ± 19,88	10,73 ± 5,04	-0,984	0,328	-8,86 - 3,00
<b>PROG (ng/ml)</b>	0,44 ± 0,45	0,24 ± 0,21	-2,193	<b>0,035</b>	-0,38 - -0,15
<b>TRF (mg/dl)</b>	261,13± 44,14	256,03± 49,94	-0,405	0,687	-30,29 - 20,08
<b>AAT (mg/dl)</b>	150,04± 17,19	149,15± 26,74	-0,143	0,887	-13,35 - 11,57
<b>SAA (mg/dl)</b>	0,87 ± 0,62	1,61 ± 4,94	0,717	0,476	-1,33 - 2,82
<b>C3 (mg/dl)</b>	160,87± 36,45	140,97± 41,25	-1,913	0,061	-40,70 - 0,91
<b>HPT (mg/dl)</b>	141,11± 41,49	145,22± 49,63	0,334	0,740	-20,50 - 28,73
<b>C4 (mg/dl)</b>	35,73 ± 16,10	35,02 ± 23,22	-0,130	0,897	-11,70 - 10,27
<b>CRP (mg/dl)</b>	0,30 ± 0,54	0,26 ± 0,38	-0,366	0,715	-0,28 - 0,19
<b>TgAb (U/ml)</b>	33,37 ± 38,88	105,36± 204,50	2,159	<b>0,036</b>	4,79 - 139,18
<b>TPOAb(U/ml)</b>	12,96 ± 43,59	52,03 ± 99,47	2,150	<b>0,036</b>	2,70 - 75,43
<b>TNF-α (pg/ml)</b>	2,81 ± 5,24	2,00 ± 3,44	-0,748	0,457	-2,96 - 1,34
<b>IL-6 (pg/ml)</b>	0,85 ± 1,63	1,09 ± 3,40	0,316	0,753	-1,29 - 1,78
<b>IL-10 (pg/ml)</b>	1,19 ± 3,26	1,43 ± 3,01	0,295	0,769	-1,37 - 1,85

**Πίνακας 3.** Μέση τιμή ± SD ορμονικών και ανοσολογικών δεικτών στις καπνίστριες και στις μη καπνίστριες της μελέτης και διερεύνηση επηρεασμού της μέσης τιμής των συγκεκριμένων δεικτών από το κάπνισμα.

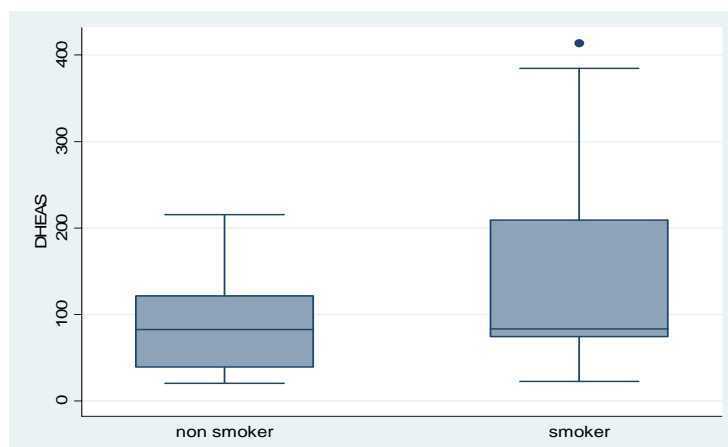
Για να μελετηθεί η επίδραση του καπνίσματος στους υπό έρευνα ορμονικούς και ανοσολογικούς δείκτες χρησιμοποιήθηκε το στατιστικό εργαλείο t-test independent samples.

Βρέθηκε λοιπόν ότι οι καπνίστριες εμφάνιζαν οριακά υψηλότερες τιμές τεστοστερόνης σε σχέση με τις μη καπνίστριες σε επίπεδο σημαντικότητας 5%, ( $t = -1,986$  ,  $df = 29,387$  ,  $p$  διπλής κατεύθυνσης = 0,05).



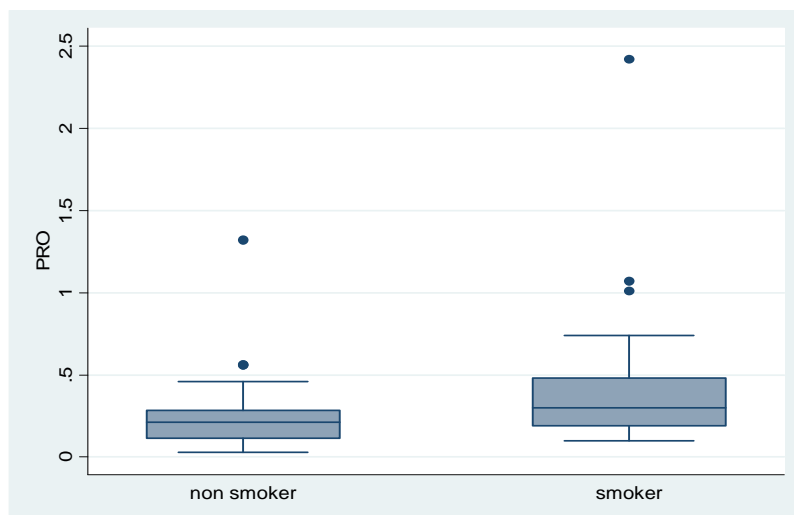
**Γράφημα 1:** Σύγκριση τιμών τεστοστερόνης ανάμεσα σε καπνίστριες και μη καπνίστριες

Επίσης, οι καπνίστριες είχαν οριακά υψηλότερες τιμές θειικής δεϋδροεπιανδροστερόνης ( DHEAS) σε σχέση με τις μη καπνίστριες σε επίπεδο σημαντικότητας  $p < 0,05$ , ( $t = -2,312$  ,  $df = 38,085$  ,  $p$  διπλής κατεύθυνσης = 0,026).



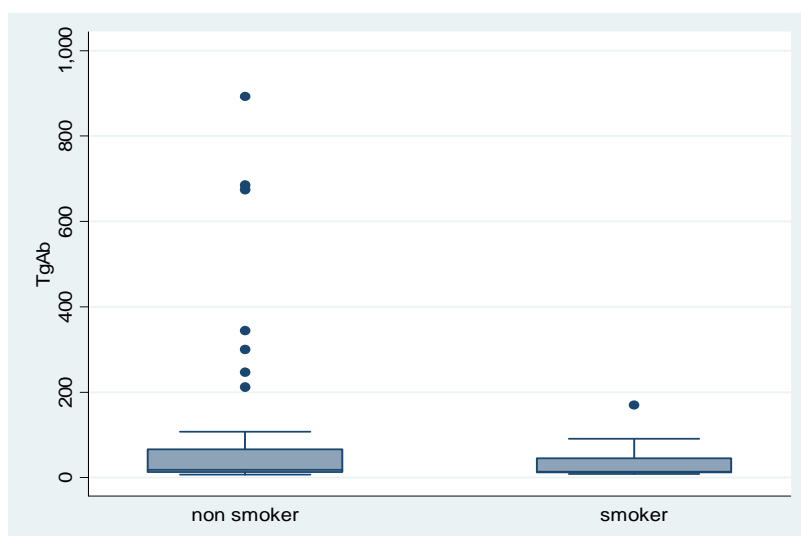
**Γράφημα 2:** Σύγκριση τιμών DHEAS ανάμεσα σε καπνίστριες και μη καπνίστριες

Ακόμη, οι καπνίστριες παρουσίαζαν οριακά υψηλότερες τιμές προγεστερόνης σε σχέση με τις μη καπνίστριες (  $t = -2,193$ ,  $df = 35,310$   $p$  διπλής κατεύθυνσης  $= 0,035$ )

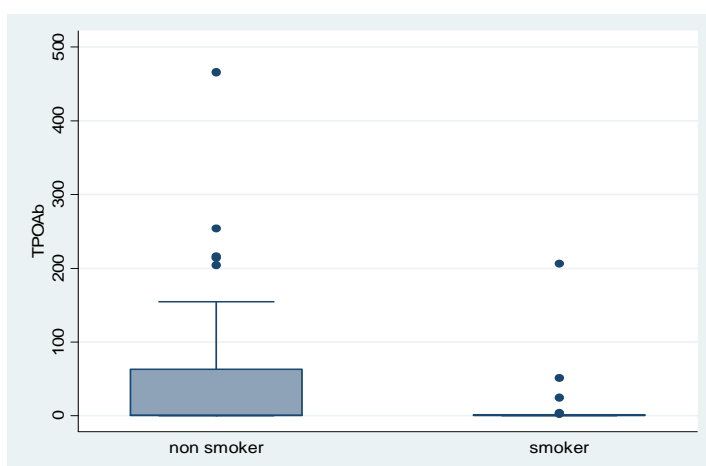


**Γράφημα 3:** Σύγκριση τιμών προγεστερόνης ανάμεσα σε καπνίστριες και μη καπνίστριες

Σχετικά με τη θυρεοειδική λειτουργία βρέθηκε ότι οι καπνίστριες είχαν οριακά χαμηλότερες τιμές αντισωμάτων έναντι της θυρεοσφαιρίνης TgAb (  $t = 2,159$ ,  $df = 43,750$ ,  $p$  διπλής κατεύθυνσης  $= 0,036$ ) και TPO-Ab (  $t = 2,150$ ,  $df = 57,940$ ,  $p$  διπλής κατεύθυνσης  $= 0,036$ )



**Γράφημα 4:** Σύγκριση τιμών TgAb ανάμεσα σε καπνίστριες και μη καπνίστριες



**Γράφημα 5:** Σύγκριση τιμών TPO-Ab ανάμεσα σε καπνίστριες και μη καπνίστριες

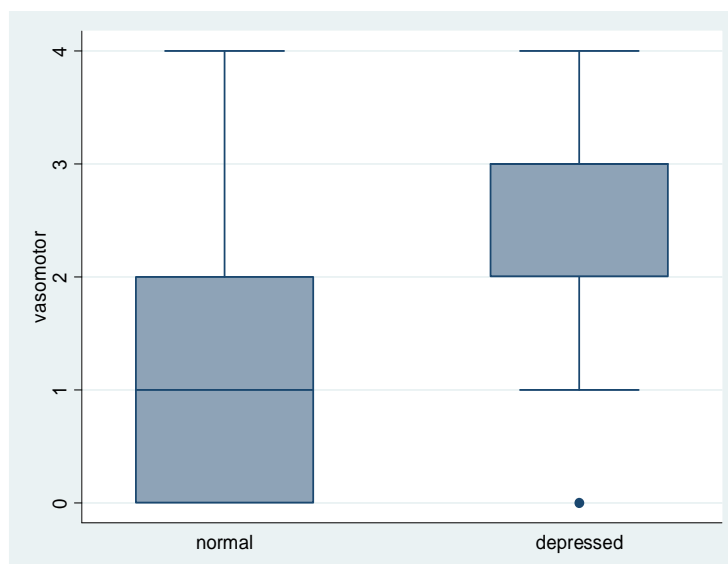


## Συσχέτιση αγγειοκινητικών συμπτωμάτων με εμφάνιση κατάθλιψης και άγχους στην περιεμμηνόπαυση

Η εμφάνιση των αγγειοκινητικών συμπτωμάτων (vasomotor symptoms) αποτελούν κύριο χαρακτηριστικό της περιεμμηνόπαυσης. Όπως αναφέρθηκε, ο όρος αγγειοκινητικά συμπτώματα περιλαμβάνει τις εξάψεις και τους νυκτερινούς ιδρώτες. Η βαθμολόγηση της βαρύτητας των αγγειοκινητικών συμπτωμάτων έγινε σύμφωνα με την κλίμακα Menopause Rating Scale ως εξής:

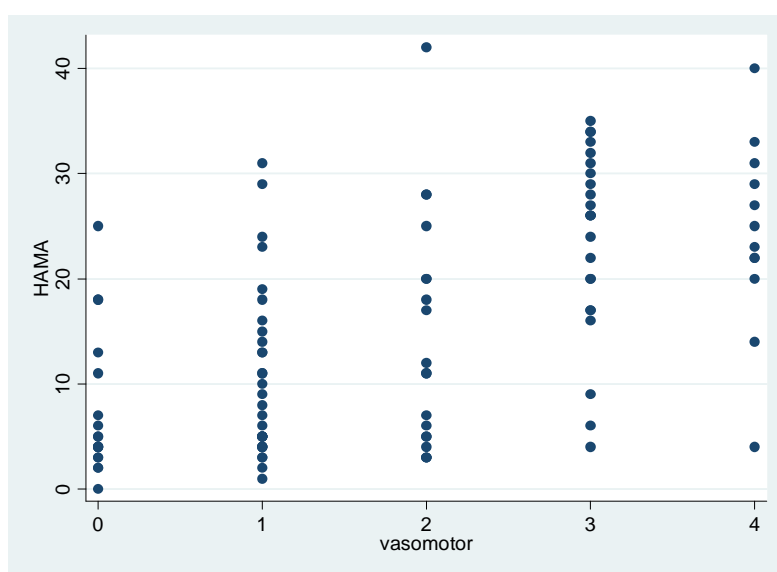
- 0: Καθόλου
- 1: Ήπια
- 2: Μέτρια
- 3: Έντονα
- 4. Σοβαρά (ανυπόφορα)

Αρχικά εξετάστηκε η ύπαρξη ή μη συσχέτισης των αγγειοκινητικών συμπτωμάτων με την εμφάνιση περιεμμηνοπαυσιακής κατάθλιψης. Η διάγνωση της κατάθλιψης έγινε κατόπιν ψυχιατρικής συνέντευξης και με βάση τα κριτήρια του ταξινομικού συστήματος ICD-10. Χρησιμοποιήθηκε η στατιστική δοκιμασία Wilcoxon-Mann-Whitney και βρέθηκε ότι οι γυναίκες με κατάθλιψη είχαν σημαντικά υψηλότερες τιμές αγγειοκινητικών συμπτωμάτων σε σχέση με τις φυσιολογικές (Mann-Whitney  $U=481$ , Wilcoxon  $W=2251$ ,  $Z=-5,598$ ,  $p<0,0001$ )



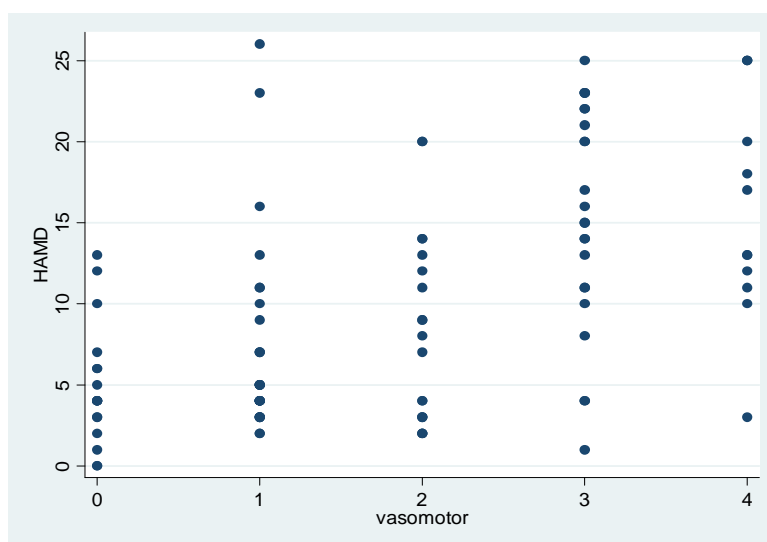
**Γράφημα 6:** Συσχέτιση αγγειοκινητικών συμπτωμάτων με κατάθλιψη

Στη συνέχεια ερευνήθηκε η επίδραση των αγγειοκινητικών συμπτωμάτων στο άγχος. Η έννοια του άγχους είναι γενική και περιλαμβάνει διάφορες νοσολογικές οντότητες, όπως η διαταραχή πανικού, οι φοβίες, η μετατραυματική αγχώδης διαταραχή κ.λ.π. Επειδή ήταν πρακτικά δύσκολο να εξεταστεί ξεχωριστά η κάθε μία νόσος, η διάγνωση του άγχους έγινε με βάση την κλίμακα HAM-A. Η διερεύνηση της συσχέτισης μεταξύ αγγειοκινητικών συμπτωμάτων και HAM-A έγινε με τη βοήθεια της στατιστικής δοκιμασίας Spearman's correlation. Σύμφωνα με αυτήν τα αγγειοκινητικά συμπτώματα σχετίζονται σημαντικώς θετικά με την κλίμακα HAM-A (correlation coefficient= 0,581 ,  $p<0,0001$ )



**Γράφημα 7:** Συσχέτιση αγγειοκινητικών συμπτωμάτων με HAM-A

Μετά εξετάστηκε κατά πόσο η βαρύτητα της κατάθλιψης επηρεάζεται από τα αγγειοκινητικά συμπτώματα. Αυτό έγινε με δύο τρόπους. Ο πρώτος τρόπος χρησιμοποιεί την κλίμακα μέτρησης κατάθλιψης HAM-D και στηρίζεται στην υπόθεση ότι όσο πιο υψηλό είναι το σκορ στη HAM-D τόσο βαρύτερη είναι η κατάθλιψη. Πραγματικά βρέθηκε ότι η κλίμακα HAM-D σχετίζεται σημαντικώς θετικά με τα αγγειοκινητικά συμπτώματα. Χρησιμοποιήθηκε και πάλι η Spearman's correlation (correlation coefficient=0,540 ,  $p<0,0001$ ).

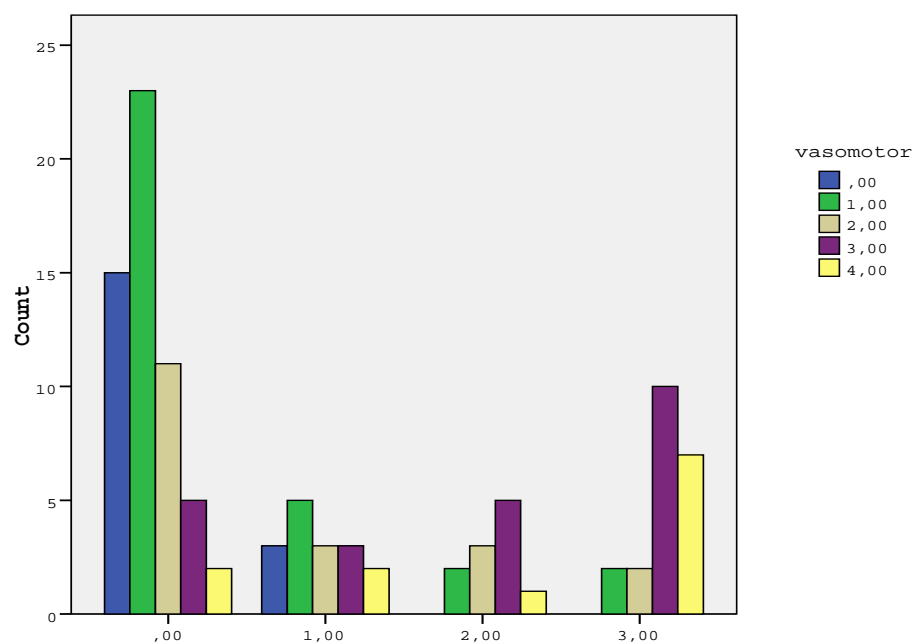


**Γράφημα 8:** Συσχέτιση μεταξύ αγγειοκινητικών συμπτωμάτων και HAM-D

Ο δεύτερος τρόπος συγκρίνει τη βαρύτητα των αγγειοκινητικών συμπτωμάτων με τη βαρύτητα της κατάθλιψης, όπως αυτή διαχωρίζεται από το ταξινομικό σύστημα ICD-10 σε

- 1: Ήπια κατάθλιψη
2. Μέτρια κατάθλιψη
- 3: Μείζονα κατάθλιψη

Και σε αυτή την περίπτωση, το αποτέλεσμα ήταν ότι η ένταση των αγγειοκινητικών συμπτωμάτων σχετίζεται σημαντικώς θετικά με τη βαρύτητα της κατάθλιψης.



**Γράφημα 9.** Συσχέτιση μεταξύ αγγειοκινητικών συμπτωμάτων και βαρύτητας κατάθλιψης κατά ICD-10.

Στη συνέχεια εξετάστηκε ποιοι ορμονικοί και ανοσολογικοί παράγοντες επιδρούν στην εμφάνιση αγγειοκινητικών συμπτωμάτων. Χρησιμοποιήθηκε η στατιστική δοκιμασία Spearman's correlation.

ΔΕΙΚΤΕΣ	ΑΠΟΥΣΙΑ ΕΞΑΨΕΩΝ	ΗΠΙΕΣ ΕΞΑΨΕΙΣ	ΜΕΤΡΙΕΣ ΕΞΑΨΕΙΣ	ΣΟΒΑΡΕΣ ΕΞΑΨΕΙΣ	ΠΟΛΥ ΣΟΒΑΡΕΣ	r	p
<b>T3 (ng/ml)</b>	1,18 ± 0,25	1,24 ± 0,25	1,17 ± 0,19	1,25 ± 0,21	1,29± 0,29	0,142	0,156
<b>TSH (μIU/ml)</b>	1,32 ± 0,99	1,25 ± 1,34	2,28 ± 2,57	1,31 ±1,10	1,84± 1,71	0,072	0,472
<b>FT4 (ng/dl)</b>	1,33 ± 0,33	1,43 ± 0,37	1,39 ± 0,32	1,41 ± 0,36	1,42± 0,26	0,098	0,328
<b>TESTO ng/ml</b>	0,20 ± 0,12	0,18 ± 0,88	0,19 ±0,89	0,27 ± 0,50	0,24± 0,21	-0,059	0,568
<b>DHEAS μg/dl</b>	106,55±76,2	118,68± 64,00	102,70±68,1	99,04±65,03	136,4±130,3	-0,047	0,647
<b>FSH (mIU/ml)</b>	68,27±33,82	76,78 ± 36,26	71,72±30,01	67,98±24,37	90,75±19,33	0,123	0,220
<b>LH (mIU/ml)</b>	38,65±24,73	37,31 ± 16,45	32,40±14,28	31,73±9,82	39,65± 8,31	0,041	0,684
<b>E2 (pg/ml)</b>	18,98±12,42	21,60 ± 26,22	8,32 ± 3,99	15,36±20,85	15,01±20,36	-0,315	<b>0,001</b>
<b>PRL (ng/ml)</b>	11,42 ± 4,84	9,80 ± 4,46	13,99±9,75	14,44±22,35	11,19±5,26	0,001	0,999
<b>PROG (ng/ml)</b>	0,28 ± 0,17	0,51 ± 1,05	0,25 ±0,14	0,34 ± 0,48	0,37± 0,33	-0,042	0,682

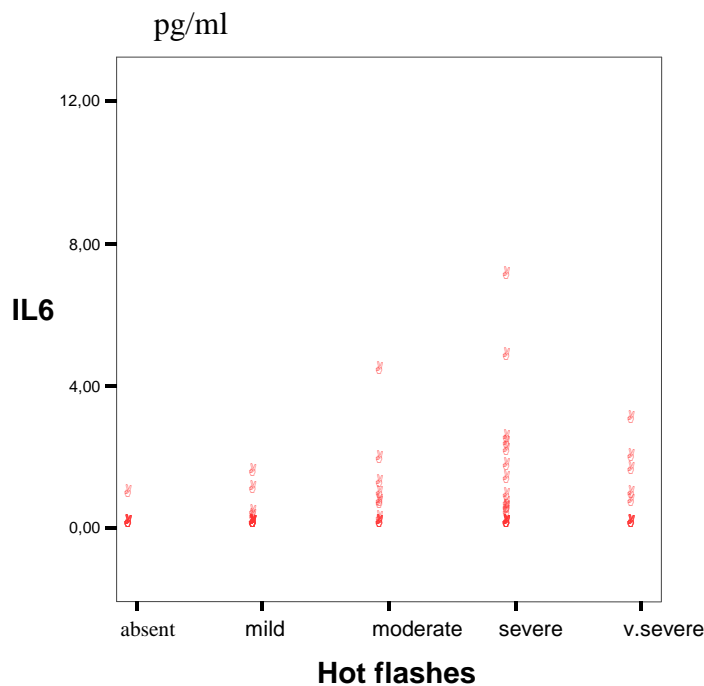
**Πίνακας 4:** Συσχέτιση ορμονικών δεικτών με την εμφάνιση και βαρύτητα των αγγειοκινητικών συμπτωμάτων. Ο πληθυσμός που μελετήθηκε χωρίστηκε σε κατηγορίες ανάλογα με την εμφάνιση και τη βαρύτητα των αγγειοκινητικών συμπτωμάτων [0: καθόλου, 1: ήπια, 2: μέτρια, 3: έντονα, 4: σοβαρά (ανυπόφορα)]. Ο πίνακας δείχνει αν η αύξηση της βαρύτητας των αγγειοκινητικών συμπτωμάτων σχετίζεται με στατιστικά σημαντική (Spearman's correlation) αύξηση ή μείωση των τιμών των ορμονικών δεικτών.

ΔΕΙΚΤΕΣ	ΑΠΟΥΣΙΑ	ΗΠΙΕΣ	ΜΕΤΡΙΕΣ	ΣΟΒΑΡΕΣ	ΠΟΛΥ ΣΟΒΑΡΕΣ	p
TRF (mg/dl)	259,45±52,30	266,00±63,30	263,90±41,95	243,76±31,36	264,70±46,91	0,421
AAT (mg/dl)	140,18±26,21	148,00±18,74	151,00±21,21	155,00±27,18	160,50±27,13	0,135
SAA (mg/dl)	3,44 ±9,19	0,96 ±1,02	0,86 ±0,49	0,76 ±1,06	0,82 ±0,65	0,682
C3 (mg/dl)	122,27±54,39	162,92±24,10	155,73±31,04	143,71±27,19	151,10±59,67	0,740
HPT (mg/dl)	144,79±74,37	151,98±53,83	147,45±26,21	133,18±30,59	148,03±47,32	0,450
C4 (mg/dl)	36,89 ±37,41	36,60 ±9,71	38,68 ±21,89	28,88 ±6,56	36,18 ±24,04	0,941
CRP (mg/dl)	0,30 ±0,72	0,33 ±0,49	0,27 ±0,26	0,24 ±0,32	0,21 ±0,36	0,714
TgAb (U/ml)	56,94 ±89,11	126,83±281,7	55,64 ±99,09	65,61±149,18	66,86 ±82,20	0,497
TPOAb(U/ml)	22,47 ±64,55	41,50 ±70,00	38,64 ±84,81	9,02 ±19,67	94,05±155,82	0,915
TNF-α(pg/ml)	2,17 ±4,77	1,76 ±2,44	1,17 ±2,34	1,69 ±2,70	5,78 ±7,47	0,139
IL-6 (pg/ml)	2,88 ±7,77	0,18 ±0,41	0,85 ±1,28	1,18 ±1,81	0,78 ±1,02	<b>0,039</b>
IL-10 (pg/ml)	2,12 ±4,57	0,13 ±0,47	2,39 ±4,01	1,08 ±2,39	2,19 ±3,88	0,143

**Πίνακας 5:** Συσχέτιση ανοσολογικών δεικτών με την εμφάνιση και βαρύτητα των αγγειοκινητικών συμπτωμάτων. Ο πληθυσμός που μελετήθηκε χωρίστηκε σε κατηγορίες ανάλογα με την εμφάνιση και τη βαρύτητα των αγγειοκινητικών συμπτωμάτων [0: καθόλου, 1: ήπια, 2: μέτρια, 3: έντονα, 4: σοβαρά (ανυπόφορα)]. Ο πίνακας δείχνει αν η αύξηση της βαρύτητας των αγγειοκινητικών συμπτωμάτων σχετίζεται με στατιστικά σημαντική (Spearman's correlation) αύξηση ή μείωση των τιμών των ανοσολογικών δεικτών.

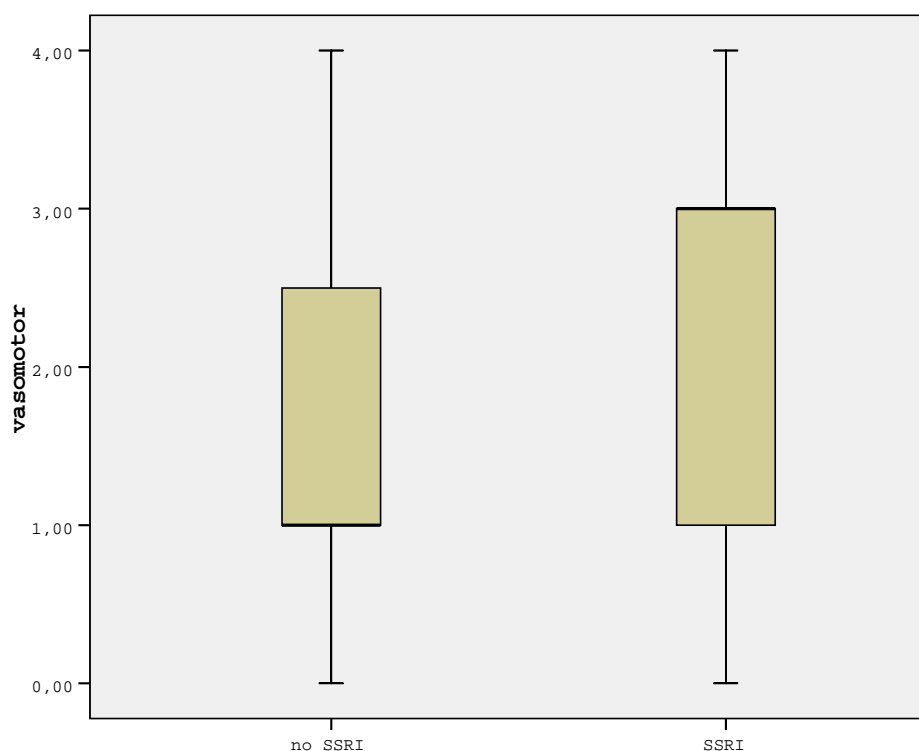
Όπως ήταν αναμενόμενο η πτώση της E2 οδηγεί σε αύξηση των αγγειοκινητικών συμπτωμάτων (correlation coefficient= -0,315 , p<0,001).

Αξιοσημείωτη είναι η παρατήρηση ότι βρέθηκε οριακή θετική συσχέτιση μεταξύ IL-6 και αγγειοκινητικών συμπτωμάτων ( correlation coefficient= 0,257 , p<0,05).



**Γράφημα 10:** Η αύξηση της συγκέντρωσης της IL-6 έχει ως αποτέλεσμα την εμφάνιση σοβαρών εξάψεων

Επιπροσθέτως, ερευνήθηκε η ένταση των αγγειοκινητικών συμπτωμάτων σε γυναίκες που ελάμβαναν SSRIs σε σχέση με αυτές που δεν έπαιρναν. Το αποτέλεσμα ήταν ότι οι γυναίκες που ελάμβαναν SSRIs είχαν οριακά υψηλότερες τιμές αγγειοκινητικών συμπτωμάτων σε σχέση με τις υπόλοιπες. Η σύγκριση έγινε με τη στατιστική δοκιμασία Wilcoxon-Mann-Whitney (Wilcoxon W= 4074,500 , Z= -2,354 ,  $p<0,05$ ).



**Γράφημα 11:** Οι καταθλιπτικές γυναίκες που ελάμβαναν SSRIs είχαν σοβαρότερες εξάψεις

### **Συσχέτιση ορμονικών και ανοσολογικών δεικτών με εμφάνιση κατάθλιψης και άγχους στην περιεμμηνόπαυση**

Η ενότητα αυτή αποτελεί ένα από τα κύρια θέματα της μελέτης. Λόγω της μεγάλης εκτάσεως μπορεί να χωριστεί σε υποενότητες. Μία υποενότητα αφορά την επίδραση της λειτουργίας του θυρεοειδούς, ενώ μία άλλη εξετάζει την επίδραση των υπόλοιπων ορμονών στην εμφάνιση κατάθλιψης και άγχους στην κλιμακτήριο. Επίσης, μία τρίτη εξετάζει την επίδραση των πρωτεϊνών οξείας φάσεως, ενώ μία τέταρτη το ρόλο των κυτταροκινών.



ΔΕΙΚΤΕΣ	ΑΓΧΩΔΕΙΣ	ΜΑΡΤΥΡΕΣ	t-test	p-value	CI (95%)
<b>T3 (ng/ml)</b>	1,28 ± 0,28	1,18 ± 1,18	-2,203	<b>0,031</b>	-0,204 - -0,010
<b>TSH (μIU/ml)</b>	1,98 ± 2,10	1,20 ± 1,02	-2,279	<b>0,026</b>	-1,471 - -0,095
<b>FT4 (ng/dl)</b>	1,36 ± 0,33	1,44 ± 0,35	1,161	0,248	-0,055 - 0,212
<b>TESTO ng/ml</b>	0,24 ± 0,38	0,19 ± 0,10	-0,992	0,324	-0,160 - 0,053
<b>DHEAS μg/dl</b>	106,44± 88,39	114,94± 67,97	0,538	0,592	-22,841- 39,843
<b>FSH (mIU/ml)</b>	72,88 ± 31,34	75,65 ± 30,84	0,449	0,654	-9,470 - 15,010
<b>LH (mIU/ml)</b>	32,27 ± 13,32	37,69 ± 17,72	1,720	0,088	-0,826 - 11,653
<b>E2 (pg/ml)</b>	18,39 ± 22,06	14,86 ± 17,69	-0,896	0,372	-11,339 - 4,282
<b>PRL (ng/ml)</b>	12,29 ± 16,46	11,91 ± 6,78	-0,157	0,876	-5,228 - 4,461
<b>PROG (ng/ml)</b>	0,34 ± 0,43	0,39 ± 0,75	0,323	0,747	-0,212 - 0,295
<b>TRF (mg/dl)</b>	264,56 ± 45,05	246,77± 47,44	-1,527	0,132	-41,075 - 5,485
<b>AAT (mg/dl)</b>	152,77 ± 23,32	146,50± 25,04	-1,031	0,306	-18,420 - 5,882
<b>SAA (mg/dl)</b>	0,81 ± 0,85	2,01 ± 5,99	1,018	0,318	-1,229 - 3,636
<b>C3 (mg/dl)</b>	151,10 ± 39,00	142,20± 42,06	-0,874	0,385	-29,263 - 11,455
<b>HPT (mg/dl)</b>	137,74 ± 43,71	151,29 ± 50,42	1,151	0,254	-9,971 - 37,074
<b>C4 (mg/dl)</b>	34,62 ± 17,44	34,87 ± 24,64	0,049	0,961	-10,168 - 10,678
<b>CRP (mg/dl)</b>	0,27 ± 0,46	0,27 ± 0,39	-0,046	0,963	-0,226 - 0,216
<b>TgAb (U/ml)</b>	72,40 ± 130,60	83,58 ± 209,74	0,265	0,792	-73,105 - 95,447
<b>TPOAb(U/ml)</b>	45,11 ± 99,67	23,06 ± 51,37	-1,055	0,295	-63,813 - 19,700
<b>TNF-α (pg/ml)</b>	2,98 ± 4,86	1,03 ± 1,74	-2,353	<b>0,022</b>	-3,616 - -0,290
<b>IL-6 (pg/ml)</b>	0,74 ± 1,15	1,48 ± 4,63	0,764	0,452	-1,247 - 2,715
<b>IL-10 (pg/ml)</b>	1,46 ± 3,18	1,14 ± 2,91	-0,415	0,679	1,906 - 1,250

**Πίνακας 6:** Μέση τιμή ± SD ορμονικών και ανοσολογικών δεικτών στις αγχώδεις και στους μάρτυρες της μελέτης και διερεύνηση επηρεασμού της μέσης τιμής των συγκεκριμένων δεικτών από το άγχος.

ΔΕΙΚΤΕΣ	ΚΑΤΑΘΛΙΠΤΗ ΚΕΣ	ΜΑΡΤΥΡΕΣ	t-test	p	CI (95%)
<b>T3 (ng/ml)</b>	1,29 ± 0,28	1,17 ± 0,18	-2,436	<b>0,017</b>	-0,214 - -0,021
<b>TSH (μIU/ml)</b>	1,88 ± 2,10	1,27 ± 1,06	-1,777	0,081	-1,309 - 0,077
<b>FT4 (ng/dl)</b>	1,37 ± 0,32	1,43 ± 0,35	0,833	0,407	-0,078 - 0,191
<b>TESTO ng/ml</b>	0,26 ± 0,38	0,18 ± 0,10	-1,393	0,167	-0,181 - 0,032
<b>DHEAS μg/dl</b>	113,08± 88,57	109,74± 67,98	-0,211	0,833	-34,716 - 28,049
<b>FSH (mIU/ml)</b>	73,84 ± 32,31	74,90 ± 30,10	0,170	0,865	-11,199 - 13,303
<b>LH (mIU/ml)</b>	33,20 ± 12,12	37,51 ± 18,02	1,382	0,170	-1,880 - 10,516
<b>E2 (pg/ml)</b>	17,52 ± 21,24	15,51 ± 18,53	-0,509	0,612	-9,840 - 5,824
<b>PRL (ng/ml)</b>	12,38 ± 16,40	11,84 ± 6,88	-0,219	0,827	-5,378 - 4,310
<b>PROG (ng/ml)</b>	0,36 ± 0,42	0,37 ± 0,75	0,125	0,900	-0,238 - 0,270
<b>TRF (mg/dl)</b>	259,97± 47,54	253,65± 45,52	-0,534	0,595	-29,974 - 17,333
<b>AAT (mg/dl)</b>	153,95± 23,93	144,73 ± 23,55	-1,531	0,131	-21,250 - 2,814
<b>SAA (mg/dl)</b>	1,56 ± 4,93	0,88 ± 0,85	-0,689	0,493	-2,629 - 1,280
<b>C3 (mg/dl)</b>	147,41± 44,62	147,73 ± 33,21	0,031	0,976	-20,168 - 20,796
<b>HPT (mg/dl)</b>	142,66± 45,58	143,91 ± 49,02	0,105	0,917	-22,517 - 25,017
<b>C4 (mg/dl)</b>	36,14 ± 23,05	32,59 ± 15,94	-0,682	0,497	-13,931 - 6,839
<b>CRP (mg/dl)</b>	0,24 ± 0,31	0,32 ± 0,58	0,710	0,480	-0,142 - 0,298
<b>TgAb (U/ml)</b>	65,46 ± 125,29	93,99 ± 213,61	0,678	0,500	-55,494 - 112,540
<b>TPOAb(U/ml)</b>	46,63 ± 101,93	20,87 ± 43,19	-1,236	0,221	-67,378 - 15,871
<b>TNF-α (pg/ml)</b>	2,68 ± 4,64	1,11 ± 1,74	-1,939	<b>0,058</b>	-3,183 - 0,052
<b>IL-6 (pg/ml)</b>	0,67 ± 1,02	1,60 ± 4,66	1,229	0,224	-0,580 - 2,433
<b>IL-10 (pg/ml)</b>	1,10 ± 2,65	1,66 3,72	0,712	0,479	-1,020 - 2,150

### Πίνακας 7: Μέση τιμή ± SD ορμονικών και ανοσολογικών δεικτών στις

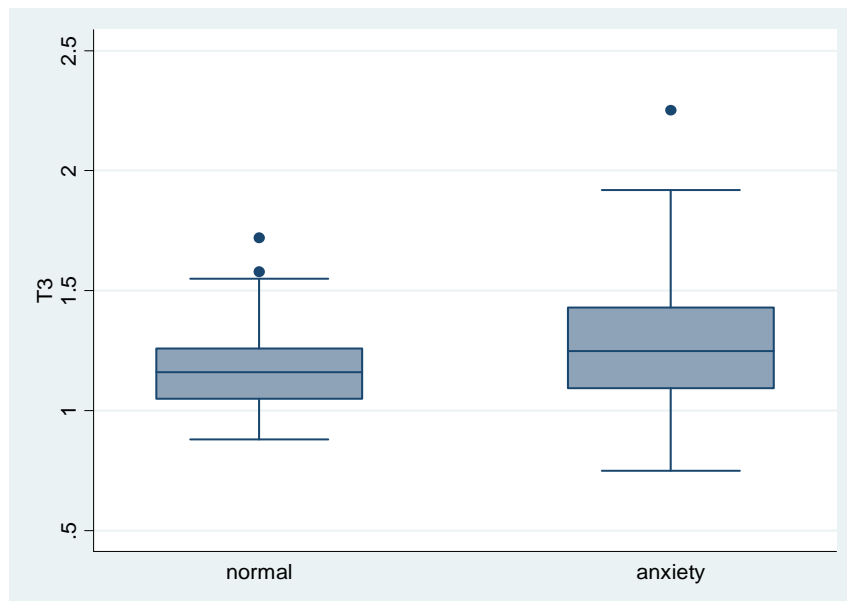
καταθλιπτικές και στους μάρτυρες της μελέτης και διερεύνηση επηρεασμού της μέσης τιμής των συγκεκριμένων δεικτών από την κατάθλιψη.

Η συσχέτιση των ορμονικών και ανοσολογικών δεικτών με την κατάθλιψη και το άγχος έγινε με τη βοήθεια της στατιστικής δοκιμασίας independent samples t-test.

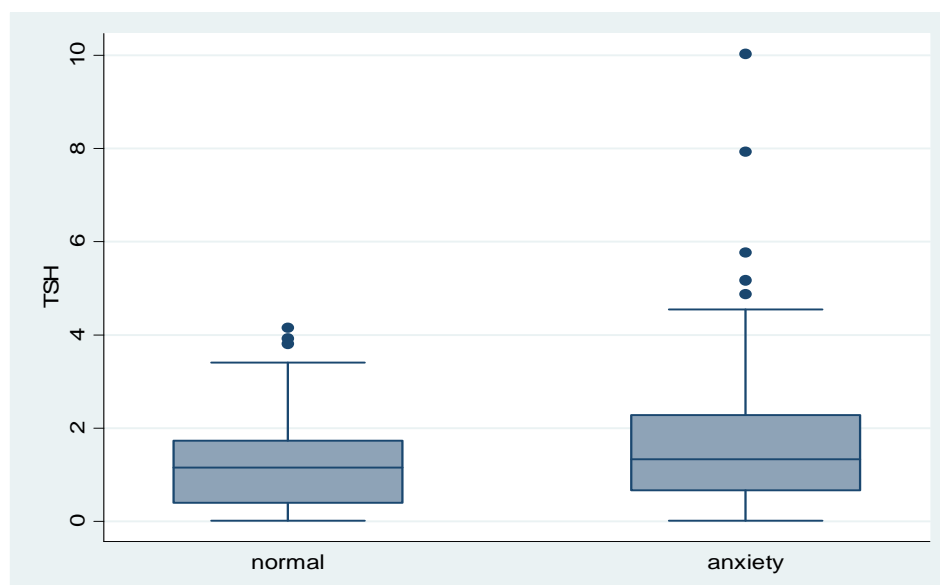
### Επίδραση της λειτουργίας του θυρεοειδούς στην περιεμμηνοπαυσιακή κατάθλιψη και το άγχος

Ξεκινώντας από τη θυρεοειδική λειτουργία φαίνεται ότι οι γυναίκες με άγχος είχαν οριακά υψηλότερες τιμές T3 (  $t = -2,203$  ,  $df = 67,950$  ,  $p < 0,05$  ) και TSH (  $t = -2,279$  ,  $df = 58,379$  ,  $p < 0,05$  ). Αντίθετα, δεν υπήρξαν διαφορές στις τιμές της FT4 και των αντιθυρεοειδικών αντισωμάτων σε σχέση με τις φυσιολογικές. Επίσης, έγινε σύγκριση των τιμών της T3 με τις τιμές της HAM-A με τη βοήθεια της

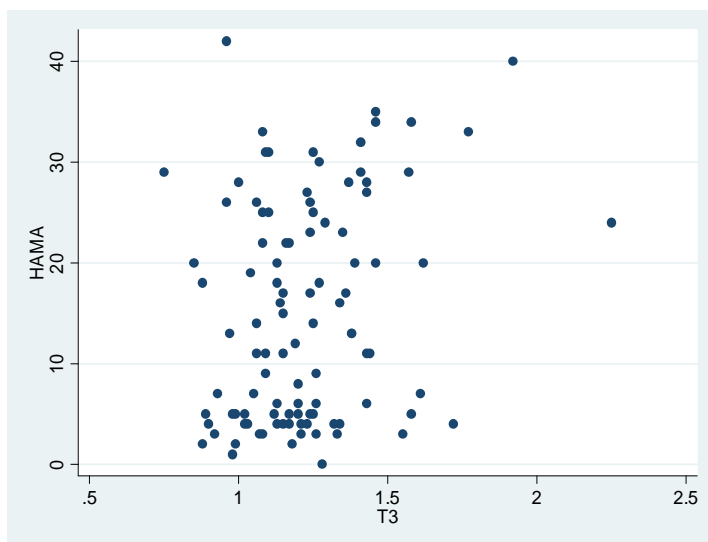
στατιστικής δοκιμασίας Spearman's correlation και βρέθηκε ότι υπάρχει οριακή θετική συσχέτιση ( correlation coefficient= 0,225 ,  $p<0,05$  ).



**Γράφημα 12:** Συσχέτιση άγχους με T3



**Γράφημα 13:** Συσχέτιση άγχους με TSH



**Γράφημα 14:** Συσχέτιση T3 με HAM-A

#### **Επίδραση ορμονικών δεικτών στην περιεμμηνοπαυσιακή κατάθλιψη και το άγχος**

Από τους υπόλοιπους ορμονικούς δείκτες πλην των θυρεοειδικών ορμονών βρέθηκε ότι δε σχετίζονται με την εμφάνιση κατάθλιψης και άγχους.

Συγκεκριμένα, η τεστοστερόνη, η θειϊκή δεϋδροεπιανδροστερόνη, η ωοθυλακιοτρόπος ορμόνη, η ωχρινοποιητική ορμόνη, η οιστραδιόλη, η προλακτίνη και η προγεστερόνη δε σχετίζονται με την εμφάνιση κατάθλιψης και άγχους στην περιεμμηνόπαυση.

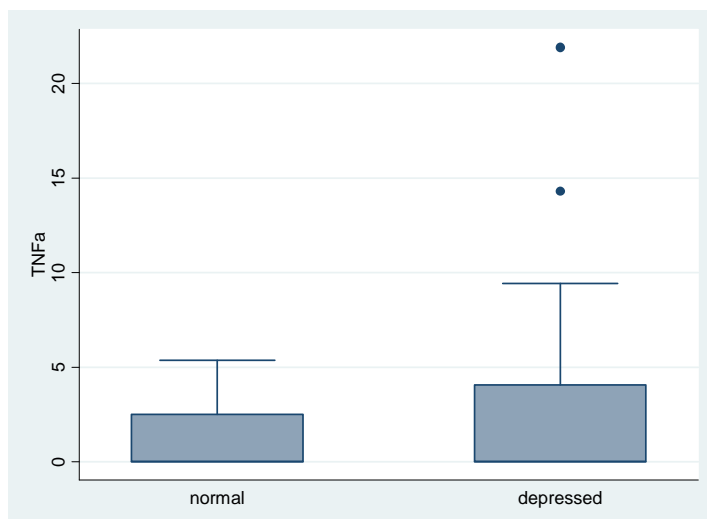
#### **Επίδραση των πρωτεϊνών οξείας φάσεως στην περιεμμηνοπαυσιακή κατάθλιψη και το άγχος**

Δε βρέθηκε κάποια συσχέτιση μεταξύ είτε των θετικών είτε των αρνητικών πρωτεϊνών οξείας φάσεως με την περιεμμηνοπαυσιακή κατάθλιψη και το άγχος.

Συγκεκριμένα, η τρανσφερίνη, η α<sub>1</sub>-αντιτρυψίνη, η απτοσφαιρίνη, ο SAA και η CRP δε σχετίζονται με την εμφάνιση κατάθλιψης και άγχους στην περιεμμηνόπαυση. Το ίδιο ισχύει και για τους παράγοντες του συμπληρώματος C3 και C4.

## Επίδραση των κυτταροκινών στην περιεμμηνοπαυσιακή κατάθλιψη και το άγχος

Από τις κυτταροκίνες βρέθηκε ότι μόνο ο TNF-α σχετίζεται οριακά θετικά με την εμφάνιση περιεμμηνοπαυσιακής κατάθλιψης (correlation coefficient= 0,225,  $p < 0,05$ ). Η IL-6, όπως αναφέρθηκε, σχετίζεται θετικά με την εμφάνιση αγγειοκινητικών συμπτωμάτων. Η IL-10 δε φαίνεται να έχει κάποια συσχέτιση με τους παράγοντες που μελετήθηκαν.



**Γράφημα 15:** Συσχέτιση κατάθλιψης με TNF-a

Σχετικά με τη σοβαρότητα της κατάθλιψης, όπως αυτή ορίζεται από το ταξινομικό σύστημα ICD-10, δε βρέθηκε να υπάρχει κάποια συσχέτιση ανάμεσα στους εργαστηριακούς δείκτες που μελετήθηκαν και στη σοβαρότητα της κατάθλιψης.

<b>ΔΕΙΚΤΕΣ</b>	<b>ΗΠΙΑ ΚΑΤΑΘΛΙ ΨΗ</b>	<b>METPIA ΚΑΤΑΘΛΙΨΗ</b>	<b>MEIZONA ΚΑΤΑΘΛΙΨΗ</b>	<b>r</b>	<b>p- value</b>
<b>T3 (ng/ml)</b>	1,35 ± 0,36	1,28 ± 1,17	1,23 ± 0,25	0,150	0,133
<b>TSH (μIU/ml)</b>	2,99 ± 2,90	1,39 ± 0,82	1,40 ± 1,43	0,082	0,414
<b>FT4 (ng/dl)</b>	1,31 ± 0,33	1,24 ± 0,17	1,46 ± 0,35	-0,047	0,642
<b>TESTO ng/ml</b>	0,17 ± 0,10	0,18 ± 0,12	0,33 ± 0,52	0,042	0,683
<b>DHEAS μg/dl</b>	96,79±79,80	114,39±44,08	118,71±107,33	-0,032	0,757
<b>FSH (mIU/ml)</b>	74,60±41,61	65,43 ± 31,95	76,81 ± 25,82	-0,004	0,966
<b>LH (mIU/ml)</b>	33,56±19,20	29,60 ± 10,14	33,54 ± 11,16	-0,126	0,203
<b>E2 (pg/ml)</b>	23,26±27,79	18,65 ± 23,02	14,80 ± 14,74	0,054	0,588
<b>PRL (ng/ml)</b>	11,88± 5,31	10,12 ± 5,22	14,43 ± 23,42	-0,114	0,260
<b>PROG (ng/ml)</b>	0,32 ± 0,34	0,44 ± 0,66	0,32 ± 0,28	-0,030	0,770

**Πίνακας 8:** Μέση τιμή ± SD της συγκέντρωσης των ορμονικών δεικτών των καταθλιπτικών ασθενών, ανάλογα με τη βαρύτητα της κατάθλιψης (ήπια, μέτρια, μείζονα)

ΔΕΙΚΤΕΣ	ΗΠΙΑ ΚΑΤΑΘΛΙΨΗ	METPIA ΚΑΤΑΘΛΙΨΗ	MEIZONA ΚΑΤΑΘΛΙΨΗ	r	p- value
TRF (mg/dl)	267,87±52,01	258,10±52,69	254,31±40,61	-0,025	0,846
AAT (mg/dl)	148,92±26,00	143,80±13,01	159,05±25,87	0,180	0,151
SAA (mg/dl)	3,22 ± 8,39	0,60 ± 0,38	0,77 ± 1,08	-0,165	0,189
C3 (mg/dl)	157,92±71,10	142,90±26,98	142,16± 23,60	-0,088	0,485
HPT (mg/dl)	136,05±66,06	158,70±31,00	135,49± 37,83	-0,063	0,619
C4 (mg/dl)	48,35 ±35,87	30,04 ±11,50	31,38 ± 8,71	0,051	0,689
CRP (mg/dl)	0,25 ±0,32	0,20 ± 0,22	0,23 ± 0,33	-0,049	0,696
TgAb (U/ml)	71,61 ±112,45	44,29 ± 50,92	79,32 ± 162,10	0,057	0,650
TPOAb(U/ml)	58,30 ±97,90	13,53 ±38,87	48,84 ± 120,10	-0,071	0,569
TNF-α (pg/ml)	2,09 ± 4,02	1,76 ± 3,05	3,89 ± 5,81	0,212	0,087
IL-6 (pg/ml)	0,26 ± 0,37	0,99 ± 1,44	0,82 ± 1,01	0,186	0,135
IL-10 (pg/ml)	0,27 ± 1,02	1,84 ± 2,44	1,66 ± 3,50	0,071	0,571

**Πίνακας 9:** Μέση τιμή ± SD της συγκέντρωσης των ανοσολογικών δεικτών των καταθλιπτικών ασθενών, ανάλογα με τη βαρύτητα της κατάθλιψης (ήπια, μέτρια, μείζονα)

### **Η επίδραση των SSRIs στους ορμονικούς και ανοσολογικούς δείκτες των καταθλιπτικών και αγχωδών περιεμμηνοπαυσιακών γυναικών.**

Η αντιμετώπιση της κατάθλιψης και του άγχους γίνεται κατά κύριο λόγο με τη χορήγηση αντικαταθλιπτικών φαρμάκων. Παλαιότερα χρησιμοποιούνταν ευρέως τα τρικυκλικά και τα τεταρτοκυκλικά αντικαταθλιπτικά. Τώρα τον κύριο λόγο έχουν οι εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SSRIs). Οι SSRIs προτιμώνται γιατί έχουν καλύτερο προφίλ ανεπιθύμητων ενεργειών, χωρίς να υστερούν σε αποτελεσματικότητα.

Εξετάστηκε η επίδραση που μπορεί να έχουν οι SSRIs στους ορμονικούς και ανοσολογικούς δείκτες των περιεμμηνοπαυσιακών γυναικών.

Αρχικά ο πληθυσμός χωρίστηκε σε δύο ομάδες. Η πρώτη ομάδα αποτελείτο από τις γυναίκες που δεν λάμβαναν φαρμακευτική αγωγή με SSRIs, Ενώ η δεύτερη ομάδα αποτελείτο από γυναίκες που λάμβαναν αγωγή με SSRIs.

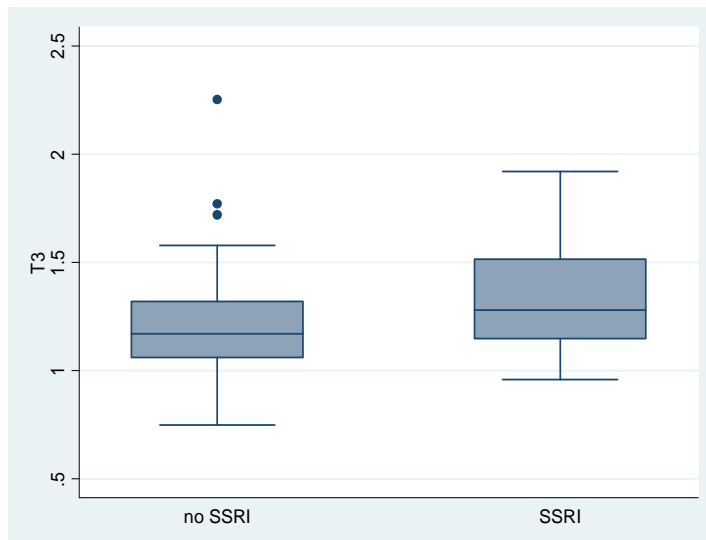
Στη συνέχεια χρησιμοποιήθηκε η στατιστική δοκιμασία independent samples t-test για την ανεύρεση διαφορών στις ορμονικές και ανοσολογικές παραμέτρους που εξετάζονται.



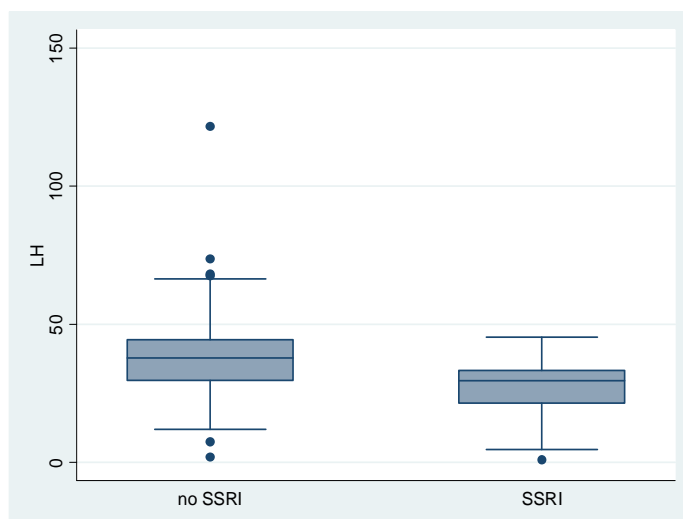
<b>ΔΕΙΚΤΕΣ</b>	<b>SSRI</b>	<b>OXI SSRI</b>	<b>t-test</b>	<b>p-value</b>	<b>CI (95%)</b>
<b>T3 (ng/ml)</b>	1,34 ±0,24	1,20±0,23	-2,365	<b>0,025</b>	-0,260 - -0,018
<b>TSH (μIU/ml)</b>	1,66±1,73	1,51±1,60	-0,370	0,712	-0,954 - 0,654
<b>FT4 (ng/dl)</b>	1,30±0,40	1,43±0,32	1,498	0,137	-0,040 - 0,292
<b>TESTO ng/ml</b>	0,30±0,54	0,19±0,13	-1,597	0,114	-0,240 - 0,026
<b>DHEAS μg/dl</b>	93,18±72,54	115,54±78,20	1,134	0,260	-16,781-61,499
<b>FSH (mIU/ml)</b>	62,86±28,87	77,22±30,93	1,888	0,062	-0,729 - 29,470
<b>LH (mIU/ml)</b>	25,51±12,11	37,77±16,08	3,263	<b>0,001</b>	4,807 – 19,710
<b>E2 (pg/ml)</b>	20,46±23,84	15,39±18,55	-1,034	0,303	-14,804- 4,656
<b>PRL (ng/ml)</b>	15,09±24,87	11,37±5,94	-1,219	0,226	-9,792 – 2,342
<b>PROG (ng/ml)</b>	0,25 ± 0,20	0,40± 0,69	0,913	0,364	-0,171 – 0,464
<b>TRF (mg/dl)</b>	264,83±45,62	254,62±46,99	-0,790	0,432	-36,043- 15,610
<b>AAT (mg/dl)</b>	157,66±24,97	147,42±23,30	-1,554	0,125	-23,406 – 2,924
<b>SAA (mg/dl)</b>	0,73 ± 1,10	1,50 ± 4,47	0,718	0,475	-1,370 - 2,908
<b>C3 (mg/dl)</b>	158,89±34,44	143,19±41,67	-1,421	0,160	-37,770- 6,375
<b>HPT (mg/dl)</b>	141,62±38,78	143,75±49,65	0,164	0,870	-23,880- 28,153
<b>C4 (mg/dl)</b>	34,43 ± 8,48	34,83 ±23,55	0,071	0,944	-11,006- 11,815
<b>CRP (mg/dl)</b>	0,25 ± 0,33	0,28 ±0,47	0,191	0,849	-0,219 - 0,265
<b>TgAb (U/ml)</b>	71,85 ±160,02	78,80 ±169,01	0,151	0,881	-85,348- 99,252
<b>TPOAb(U/ml)</b>	50,48 ±117,65	30,69 ±67,39	-0,855	0,396	-66,024- 26,444
<b>TNF-α (pg/ml)</b>	3,18 ± 4,04	1,91 ± 4,12	-1,142	0,258	-3,498 - 0,954
<b>IL-6 (pg/ml)</b>	0,94 ± 1,24	1,04 ± 3,38	0,126	0,900	-1,498 - 1,701
<b>IL-10 (pg/ml)</b>	1,04 ± 2,49	1,47 ± 3,29	0,513	0,610	-1,245 - 2,105

**Πίνακας 10:** Μέση τιμή ± SD ορμονικών και ανοσολογικών δεικτών στις γυναίκες που ελάμβαναν φαρμακευτική αγωγή με εκλεκτικούς αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SSRIs) και στις γυναίκες που δεν ελάμβαναν SSRIs

Βρέθηκε ότι οι γυναίκες που ελάμβαναν SSRIs είχαν οριακά υψηλότερες τιμές T3 (  $t = -2,365$  ,  $df = 27,871$  ,  $p < 0,05$  ) και σημαντικά χαμηλότερες τιμές LH (  $t = 3,859$  ,  $df = 39,891$  ,  $p < 0,0001$  ) σε σχέση με τις γυναίκες που δεν έπαιρναν SSRIs.



**Γράφημα 16:** Συσχέτιση T3 με λήψη SSRIs



**Γράφημα 17:** Συσχέτιση LH με λήψη SSRIs

Εν συνεχεία το η υπόθεση της χορήγησης των SSRIs εξετάστηκε κάτω από ένα διαφορετικό πρίσμα. Δηλαδή, ο πληθυσμός χωρίστηκε σε τρεις ομάδες. Η μία ομάδα αποτελείτο από γυναίκες που δεν εμφάνιζαν ψυχική διαταραχή και δεν έπαιρναν φάρμακα, η δεύτερη ομάδα από γυναίκες που είχαν κατάθλιψη, χωρίς να λαμβάνουν

φαρμακευτική αγωγή και η τρίτη ομάδα από καταθλιπτικές γυναίκες που βρίσκονταν σε αγωγή με SSRIs. Στην περίπτωση αυτή εξετάστηκε κατά πόσο οι καταθλιπτικές που έπαιρναν SSRIs είχαν διαφορετικό ορμονικό και ανοσολογικό προφίλ από τις γυναίκες που ανήκαν στις άλλες δύο ομάδες. Για τη σύγκριση αυτή χρησιμοποιήθηκε η στατιστική δοκιμασία Kruskal-Wallis.

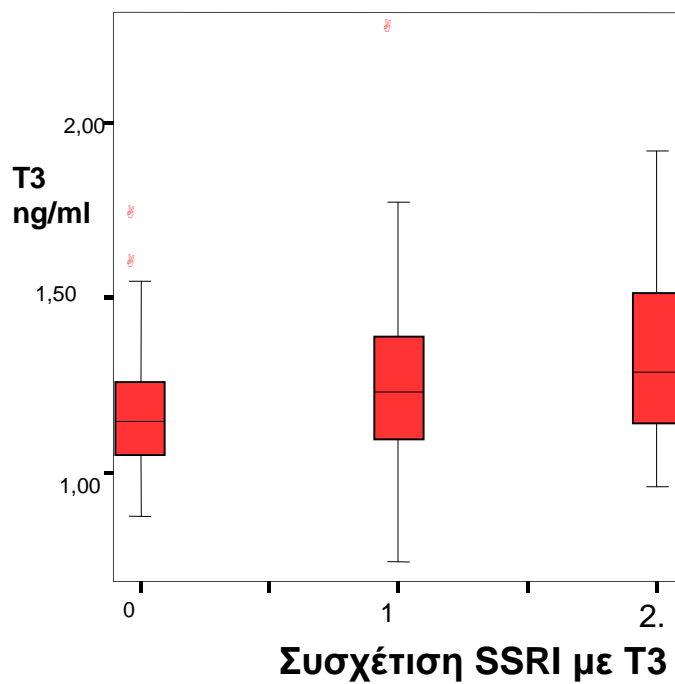
ΔΕΙΚΤΕΣ	ΜΑΡΤΥΡΕΣ	ΚΑΤΑΘΛΙΠΤΙΚΕΣ (OXI SSRI)	ΚΑΤΑΘΛΙΠΤΙΚΕΣ (ΛΗΨΗ SSRI)	p-value (Kruskal Wallis)
<b>T3 (ng/ml)</b>	1,17 ± 0,18	1,25 ± 0,30	1,34 ± 0,24	<b>0,025</b>
<b>TSH (μIU/ml)</b>	1,27 ± 1,06	2,07 ± 2,34	1,64 ± 1,77	0,349
<b>FT4 (ng/dl)</b>	1,43 ± 0,35	1,40 ± 0,26	1,32 ± 0,40	0,137
<b>TESTO ng/ml</b>	0,18 ± 0,10	0,22 ± 0,17	0,31 ± 0,55	0,875
<b>DHEAS μg/dl</b>	109,74± 67,98	126,63± 96,66	94,26 ± 74,49	0,427
<b>FSH (mIU/ml)</b>	74,90 ± 30,10	81,65 ± 32,48	63,16 ± 29,63	0,159
<b>LH (mIU/ml)</b>	37,51 ± 18,02	37,71 ± 10,84	27,01 ± 11,23	<b>0,010</b>
<b>E2 (pg/ml)</b>	15,51 ± 18,53	16,69 ± 20,26	18,62 ± 22,99	0,857
<b>PRL (ng/ml)</b>	11,84 ± 6,88	10,15 ± 2,87	15,60 ± 25,48	0,274
<b>PROG ng/ml</b>	0,37 ± 0,75	0,44 ± 0,52	0,25 ± 0,21	0,318

**Πίνακας 10:** Σύγκριση μέσης τιμής ± SD ορμονικών δεικτών μεταξύ των μαρτύρων που δεν ελάμβαναν αντικαταθλιπτική αγωγή με SSRIs, των καταθλιπτικών που δεν έπαιρναν SSRIs και των καταθλιπτικών που έπαιρναν SSRIs.

<b>ΔΕΙΚΤΕΣ</b>	<b>ΜΑΡΤΥΡΕΣ</b>	<b>ΚΑΤΑΘΛΙΠΤΙΚΕΣ (OXI SSRI)</b>	<b>ΚΑΤΑΘΛΙΠΤΙΚΕΣ (ΛΗΨΗ SSRI)</b>	<b>p-value (Kruskal Wallis)</b>
<b>TRF (mg/dl)</b>	253,65±45,52	254,04 ± 49,35	267,65 ± 45,38	0,668
<b>AAT (mg/dl)</b>	144,73±23,55	150,27 ± 22,69	158,70 ± 25,33	0,110
<b>SAA (mg/dl)</b>	0,88 ± 0,55	2,19 ± 6,48	0,75 ± 1,13	0,239
<b>C3 (mg/dl)</b>	147,73±33,21	139,05 ± 49,81	158,23 ± 35,38	0,330
<b>HPT (mg/dl)</b>	143,91±49,02	143,08 ± 50,45	142,12 ± 39,91	0,967
<b>C4 (mg/dl)</b>	32,59 ± 15,94	37,99 ± 30,03	33,75 ± 8,22	0,395
<b>CRP (mg/dl)</b>	0,32 ± 0,59	0,22 ± 0,29	0,26 ± 0,34	0,775
<b>TgAb (U/ml)</b>	93,99±213,61	57,88 ± 87,80	75,28 ± 164,26	0,656
<b>TPOAb(U/ml)</b>	20,87 ± 43,19	41,36 ± 87,49	53,44 ± 120,58	0,943
<b>TNF-α (pg/ml)</b>	1,11 ± 1,74	2,62 ± 5,47	2,76 ± 3,30	0,240
<b>IL-6 (pg/ml)</b>	1,60 ± 4,66	0,44 ± 0,72	1,00 ± 1,30	0,209
<b>IL-10 (pg/ml)</b>	1,66 ± 3,72	1,22 ± 2,78	0,93 ± 2,52	0,807

**Πίνακας 11:** Σύγκριση μέσης τιμής ± SD ανοσολογικών δεικτών μεταξύ των μαρτύρων που δεν ελάμβαναν αντικαταθλιπτική αγωγή με SSRIs, των καταθλιπτικών που δεν έπαιρναν SSRIs και των καταθλιπτικών που έπαιρναν SSRIs.

Βρέθηκε, λοιπόν, ότι η ομάδα 2 που αποτελείται από τις καταθλιπτικές που ελάμβαναν SSRIs είχαν οριακά υψηλότερες τιμές T3 ( $p<0,05$ ) και χαμηλότερες τιμές LH ( $p<0,01$ ).

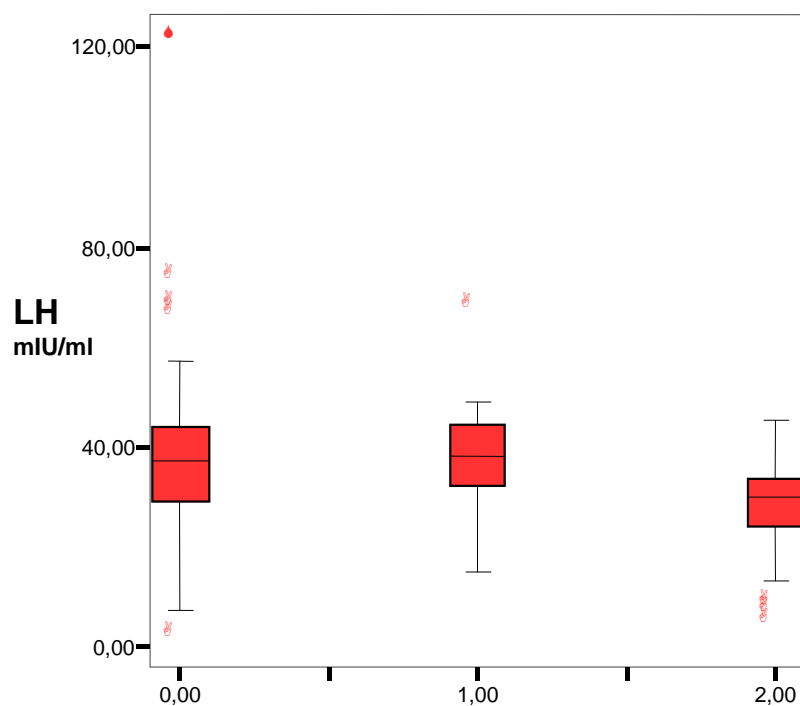


0: φυσιολογικές-χωρίς SSRI

1: καταθλιπτικές-χωρίς SSRI

2: καταθλιπτικές-με SSRI

**Γράφημα 18:** Συσχέτιση SSRIs με T3.



### Συσχέτιση SSRI με LH

0: φυσιολογικές-χωρίς SSRI

1: καταθλιπτικές-χωρίς SSRI

2: καταθλιπτικές-με SSRI

**Γράφημα 19:** Συσχέτιση SSRIs με LH

ΔΕΙΚΤΕΣ	ΜΑΡΤΥΡΕΣ	ΚΑΤΑΘΛΙΠΤΙΚΕΣ (OXI SSRI)	ΚΑΤΑΘΛΙΠΤΙΚΕΣ (ΛΗΨΗ SSRI)	p-value (Kruskal Wallis)
<b>TRF (mg/dl)</b>	253,65±45,52	254,04 ± 49,35	267,65 ± 45,38	0,668
<b>AAT (mg/dl)</b>	144,73±23,55	150,27 ± 22,69	158,70 ± 25,33	0,110
<b>SAA (mg/dl)</b>	0,88 ± 0,55	2,19 ± 6,48	0,75 ± 1,13	0,239
<b>C3 (mg/dl)</b>	147,73±33,21	139,05 ± 49,81	158,23 ± 35,38	0,330
<b>HPT (mg/dl)</b>	143,91±49,02	143,08 ± 50,45	142,12 ± 39,91	0,967
<b>C4 (mg/dl)</b>	32,59 ± 15,94	37,99 ± 30,03	33,75 ± 8,22	0,395
<b>CRP (mg/dl)</b>	0,32 ± 0,59	0,22 ± 0,29	0,26 ± 0,34	0,775
<b>TgAb (U/ml)</b>	93,99±213,61	57,88 ± 87,80	75,28 ± 164,26	0,656
<b>TPOAb(U/ml)</b>	20,87 ± 43,19	41,36 ± 87,49	53,44 ± 120,58	0,943
<b>TNF-α (pg/ml)</b>	1,11 ± 1,74	2,62 ± 5,47	2,76 ± 3,30	0,240
<b>IL-6 (pg/ml)</b>	1,60 ± 4,66	0,44 ± 0,72	1,00 ± 1,30	0,209
<b>IL-10 (pg/ml)</b>	1,66 ± 3,72	1,22 ± 2,78	0,93 ± 2,52	0,807

**Πίνακας 12:** Σύγκριση μέσης τιμής ± SD ανοσολογικών δεικτών μεταξύ των μαρτύρων που δεν ελάμβαναν αντικαταθλιπτική αγωγή με SSRIs, των καταθλιπτικών που δεν έπαιρναν SSRIs και των καταθλιπτικών που έπαιρναν SSRIs.

Σύμφωνα με τον παραπάνω πίνακα δεν υπάρχουν διαφορές στους ανοσολογικούς δείκτες μεταξύ των τριών ομάδων.

Η αντίστοιχη διαδικασία ακολουθήθηκε και για τις γυναίκες που εμφάνιζαν άγχος. Δηλαδή, χωρίστηκαν σε τρεις ομάδες:

0: γυναίκες χωρίς άγχος

1: γυναίκες με άγχος που δε λαμβάνουν φαρμακευτική αγωγή

2: γυναίκες με άγχος που παίρνουν SSRIs.

Στην περίπτωση αυτή εξετάστηκε κατά πόσο οι αγχώδεις που έπαιρναν SSRIs είχαν διαφορετικό ορμονικό και ανοσολογικό προφίλ από τις γυναίκες που ανήκαν

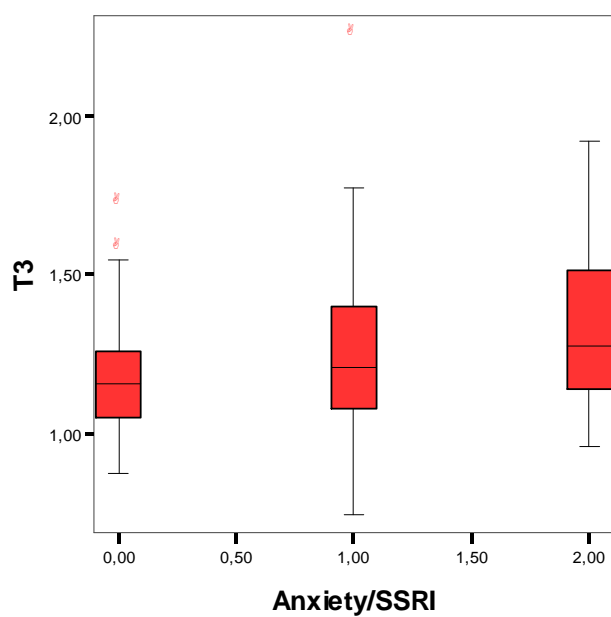
στις άλλες δύο ομάδες. Για τη σύγκριση αυτή χρησιμοποιήθηκε η στατιστική δοκιμασία Kruskal-Wallis.

ΔΕΙΚΤΕΣ	ΜΑΡΤΥΡΕΣ	ΑΓΧΩΔΕΙΣ (OXI SSRI)	ΑΓΧΩΔΕΙΣ (ΛΗΨΗ SSRI)	p-value (Kruskal Wallis)
<b>T3 (ng/ml)</b>	1,18 ± 0,18	1,24 ± 0,31	1,34 ± 0,24	<b>0,032</b>
<b>TSH (μIU/ml)</b>	1,20 ± 1,02	2,25 ± 2,37	1,66 ± 1,73	0,146
<b>FT4 (ng/dl)</b>	1,44 ± 0,35	1,40 ± 0,25	1,30 ± 0,40	0,077
<b>TESTO ng/ml</b>	0,19 ± 0,11	0,20 ± 0,16	0,30 ± 0,54	0,903
<b>DHEAS μg/dl</b>	114,94±67,97	116,93±99,44	93,18±72,54	0,355
<b>FSH (mIU/ml)</b>	75,65 ± 30,84	80,89 ± 31,48	62,86±28,87	0,106
<b>LH (mIU/ml)</b>	37,69 ± 17,72	37,96 ± 11,70	25,51±12,10	<b>0,002</b>
<b>E2 (pg/ml)</b>	14,86 ± 17,69	16,66 ± 20,83	20,46±23,84	0,992
<b>PRL (ng/ml)</b>	11,91 ± 6,78	10,17 ± 3,25	15,09±24,87	0,172
<b>PROG (ng/ml)</b>	0,39 ± 0,75	0,42 ± 0,54	0,25 ± 0,20	0,331

**Πίνακας 13:** Σύγκριση μέσης τιμής ± SD ορμονικών δεικτών μεταξύ των μαρτύρων που δεν ελάμβαναν αγωγή με SSRIs, των γυναικών που εμφάνιζαν άγχος και δεν έπαιρναν SSRIs και των γυναικών που εμφάνιζαν άγχος και έπαιρναν SSRIs

Φάνηκε ότι η ομάδα 2 που αποτελείται από τις αγχώδεις που ελάμβαναν SSRIs είχαν οριακά υψηλότερες τιμές T3 ( $p < 0,05$ ) και σημαντικά χαμηλότερες τιμές LH ( $p < 0,005$ ).



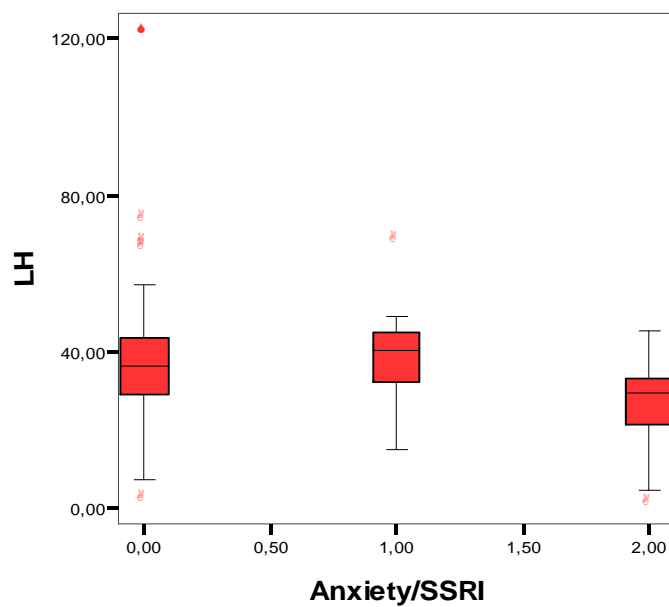


0: φυσιολογικές-χωρίς SSRI

1: αγχώδεις-χωρίς SSRI

2: αγχώδεις-με SSRI

**Γράφημα 20:** Συσχέτιση SSRIs με T3.



0: φυσιολογικές-χωρίς SSRI

1: αγχώδεις-χωρίς SSRI

2: αγχώδεις-με SSRI

**Γράφημα 21:** Συσχέτιση SSRIs με LH.

<b>ΔΕΙΚΤΕΣ</b>	<b>ΜΑΡΤΥΡΕΣ</b>	<b>ΑΓΧΩΔΕΙΣ (OXI SSRI)</b>	<b>ΑΓΧΩΔΕΙΣ (ΛΗΨΗ SSRI)</b>	<b>p-value (Kruskal Wallis)</b>
<b>TRF (mg/dl)</b>	246,77± 47,44	264,33± 45,68	264,83± 45,62	0,460
<b>AAT (mg/dl)</b>	146,50± 25,04	148,57± 21,52	157,67± 24,97	0,155
<b>SAA (mg/dl)</b>	2,01 ± 5,99	0,87 ± 0,59	0,73 ± 1,10	0,221
<b>C3 (mg/dl)</b>	142,20± 42,06	144,42± 42,19	158,89± 34,44	0,306
<b>HPT (mg/dl)</b>	151,29± 50,42	134,42± 48,24	141,62± 38,78	0,625
<b>C4 (mg/dl)</b>	34,87 ± 24,64	34,78 ± 22,73	34,43 ± 8,48	0,303
<b>CRP (mg/dl)</b>	0,27 ± 0,39	0,29 ± 0,56	0,25 ± 0,33	0,678
<b>TgAb (U/ml)</b>	83,58± 209,74	72,88 ± 103,16	71,85± 160,02	0,659
<b>TPOAb(U/ml)</b>	23,06 ± 51,37	40,51 ± 84,03	50,48± 117,65	0,504
<b>TNF-α (pg/ml)</b>	1,03 ± 1,74	2,82 ± 5,53	3,18 ± 4,04	0,125
<b>IL-6 (pg/ml)</b>	1,48 ± 4,63	0,58 ± 1,07	0,94 ± 1,24	0,212
<b>IL-10 (pg/ml)</b>	1,14 ± 2,91	1,82 ± 3,67	1,04 ± 2,49	0,831

**Πίνακας 14:** Σύγκριση μέσης τιμής ± SD ανοσολογικών δεικτών μεταξύ των μαρτύρων που δεν ελάμβαναν αγωγή με SSRIs, των γυναικών που εμφάνιζαν άγχος και δεν έπαιρναν SSRIs και των γυναικών που εμφάνιζαν άγχος και έπαιρναν SSRIs

Σύμφωνα με τον παραπάνω πίνακα δεν υπάρχουν διαφορές στους ανοσολογικούς δείκτες μεταξύ των τριών ομάδων.

## ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η κλιμακτήριος αποτελεί μία σημαντική περίοδο στη ζωή της γυναίκας που χαρακτηρίζεται από έντονες μεταβολές της λειτουργίας του οργανισμού. Κατά κύριο λόγο αλλάζει το ορμονικό προφίλ της γυναίκας, με αποτέλεσμα να εμφανίζονται συμπτώματα που δεν υπήρχαν, όπως είναι οι εξάψεις και οι νυκτερινοί ιδρώτες. Οι μεταβολές αυτές επηρεάζουν και το συναισθηματικό κόσμο της γυναίκας, με συνέπεια την εμφάνιση κατάθλιψης. Η περιεμμηνοπαυσιακή κατάθλιψη, λοιπόν αποτέλεσε αντικείμενο μελέτης εδώ και πολλά χρόνια, χωρίς όμως να υπάρχουν κάποια σαφή στοιχεία για την αιτιοπαθογένειά της. Μάλιστα, ενώ παλιά ήταν γνωστή ως ενελεκτική μελαγχολία, τώρα δεν χρησιμοποιείται ο συγκεκριμένος όρος και δεν αποτελεί ξεχωριστή κατηγορία της μείζονας κατάθλιψης, σύμφωνα με το ταξινομικό σύστημα DSM IV.

Έχοντας υπόψη τα παραπάνω, η συγκεκριμένη μελέτη σχεδιάστηκε με σκοπό την ταυτόχρονη μελέτη μιας σειράς ορμονικών και ανοσολογικών παραμέτρων σε έναν πληθυσμό περιεμμηνοπαυσιακών καταθλιπτικών γυναικών, σε σύγκριση με μη καταθλιπτικές βιολογικά υγιείς μάρτυρες.

Η μεθοδολογική προσέγγιση που επιχειρήθηκε στην παρούσα διατριβή είναι μοναδική στη μέχρι σήμερα σχετική βιβλιογραφία, γιατί μελετάει ταυτόχρονα ανοσολογικούς και ορμονικούς δείκτες σε ένα συγκεκριμένο πληθυσμό καταθλιπτικών ατόμων που είναι οι περιεμμηνοπαυσιακές καταθλιπτικές γυναίκες. Οι μέχρι τώρα μελέτες στον τομέα της Ψυχονευροανοσολογίας της κατάθλιψης είτε δεν ελάμβαναν υπόψη το είδος της κατάθλιψης που εμφάνιζαν οι καταθλιπτικοί είτε μελετούσαν ορισμένα είδη κατάθλιψης, όπως η μελαγχολική ή η κατάθλιψη της τρίτης ηλικίας, χωρίς να εστιάζουν στην περιεμμηνοπαυσιακή κατάθλιψη. Ακόμη, είναι σημαντικό ότι στη διατριβή αυτή, σε αντίθεση με άλλες μέχρι τώρα μελέτες, έγινε διαχωρισμός των καταθλιπτικών γυναικών ανάλογα με το αν ελάμβαναν ή όχι αντικαταθλιπτική αγωγή με SSRIs. Αυτό είναι σημαντικό, γιατί τα συγκεκριμένα φάρμακα επηρεάζουν τα επίπεδα των κυτταροκινών. Όσον αφορά το ενδοκρινολογικό τμήμα, η παρούσα διατριβή καλείται να διερευνήσει ένα θέμα, στο οποίο μέχρι τώρα υπάρχουν αντικρουόμενα αποτελέσματα, σχετικά με το ρόλο των ορμονών ως αιτιολογικού παράγοντα για την εμφάνιση κατάθλιψης στην κλιμακτήριο. Αυτό, μπορεί να οφείλεται στο γεγονός ότι υπάρχουν φυλετικές και

εθνολογικές διαφορές, οι οποίες επηρεάζουν τον τρόπο με τον οποίο οι γυναίκες βιώνουν την κλιμακτήριο. Η μελέτη αυτή εξέτασε τον ελληνικό πληθυσμό, κάτι το οποίο δεν έχει γίνει μέχρι τώρα.

Εξετάζοντας τα αποτελέσματα της μελέτης συνάγονται τα ακόλουθα:

1. Τα αγγειοκινητικά συμπτώματα, δηλαδή οι εξάψεις και οι νυκτερινοί ιδρώτες, παίζουν καθοριστικό ρόλο στην εμφάνιση κατάθλιψης και άγχους στις περιεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Μάλιστα, όσο πιο έντονα είναι τα αγγειοκινητικά συμπτώματα τόσο πιο σοβαρή είναι η κατάθλιψη που εμφανίζεται.
2. Η θυρεοειδική λειτουργία διαφέρει στις περιεμμηνοπαυσιακές αγχώδεις και καταθλιπτικές από τις φυσιολογικές. Παρατηρείται μία αύξηση της T3, η οποία όμως συνδυάζεται με τη χρήση εκλεκτικών αναστολέων επαναπρόσληψης σεροτονίνης από τις γυναίκες αυτές. Οι αγχώδεις εμφανίζουν αύξηση και της TSH.
3. Οι ορμονικοί δείκτες που μελετήθηκαν, δηλαδή η FSH, η LH, η E2, η τεστοστερόνη, η DHEAS, η προλακτίνη και η προγεστερόνη, δε διαφέρουν μεταξύ των φυσιολογικών και των καταθλιπτικών ή αγχωδών γυναικών.
4. Οι πρωτεΐνες οξείας φάσεως δεν παρουσιάζουν διαφορές ανάμεσα στις φυσιολογικές και στις αγχώδεις ή καταθλιπτικές.
5. Ο TNF-α ήταν αυξημένος στις καταθλιπτικές και στις αγχώδεις, κάτι το οποίο δεν παρατηρήθηκε με την IL-6 οι τιμές της οποίας δε διέφεραν μεταξύ των υπό μελέτη ομάδων. Όμως, η IL-6 ήταν αυξημένη στις γυναίκες που εμφάνιζαν έντονα αγγειοκινητικά συμπτώματα. Δεν παρατηρήθηκαν διαφορές της IL-10 στον πληθυσμό που μελετήθηκε.
6. Η χορήγηση SSRIs στις γυναίκες που εμφάνιζαν κατάθλιψη και άγχος είχε ως αποτέλεσμα αυξημένες τιμές της T3 και ελαττωμένες τιμές της LH. Οι SSRIs δεν συνετέλεσαν στη μείωση των εξάψεων.
7. Οι καπνίστριες του δείγματος εμφάνιζαν υψηλότερες τιμές τεστοστερόνης, DHEAS, προλακτίνης και χαμηλότερες τιμές θυρεοειδικών αντισωμάτων TgAb και TPO-Ab.

Ξεκινώντας από τα αγγειοκινητικά φαινόμενα διαπιστώσαμε ότι συμβάλλουν σημαντικά στην εμφάνιση κατάθλιψης και άγχους. Μάλιστα, όσο πιο έντονες είναι οι εξάψεις τόσο βαριά είναι η κατάθλιψη που εμφανίζεται. Η διαπίστωση αυτή ταιριάζει με τη θεωρία του domino effect, η οποία υποστηρίζει ότι η περιεμμηνοπαυσιακή κατάθλιψη εμφανίζεται αντιδραστικά, ως αποτέλεσμα των αγγειοκινητικών φαινομένων που προκαλούν δυσφορία και επιδρούν αρνητικά στην ποιότητα ζωής των γυναικών.

Το ερώτημα που προκύπτει στο σημείο αυτό είναι ποιοι παράγοντες επηρεάζουν την εμφάνιση και την ένταση των εξάψεων καθώς και με ποιο τρόπο μπορούμε να τις αντιμετωπίσουμε. Ως γνωστό η ελάττωση της οιστραδιόλης αποτελεί καθοριστικό παράγοντα για τη δημιουργία των εξάψεων, κάτι το οποίο διαπιστώθηκε και στη δική μας μελέτη. Επιπλέον, παρατηρήσαμε ότι οι γυναίκες με τις έντονες εξάψεις είχαν υψηλότερα επίπεδα IL-6. Μέχρι τώρα έχει αναφερθεί αύξηση της IL-8 κατά κύριο λόγο, αλλά και της IL-6 σε γυναίκες που εμφάνιζαν εξάψεις (238). Όμως, η συγκεκριμένη μελέτη δεν εστίαζε στις περιεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, αλλά συμπεριλάμβανε και γυναίκες που είχαν υποστεί υστερεκτομή ανεξαρτήτου ηλικίας και γυναίκες που είχαν περάσει το στάδιο της κλιμακτηρίου και βρίσκονταν στην εμμηνόπαυση. Ακόμη, έχουν βρεθεί αυξημένα επίπεδα IL-6 στις εμμηνοπαυσιακές γυναίκες καθώς και ότι η συγκέντρωσή της μεταβάλλεται αντιστρόφως ανάλογα με τη συγκέντρωση της DHEAS (239), συσχέτιση που δεν εμφανίστηκε στη δικιά μας έρευνα. Επίσης, αναφέρεται μείωση της παραγωγής IL-6 σε γυναίκες που ελάμβαναν θεραπεία με οιστρογόνα (240).

Η αντιμετώπιση των εξάψεων μέχρι πρόσφατα γινόταν κατά κύριο λόγο με την ορμονική θεραπεία υποκατάστασης. Όμως, ύστερα από τη δημοσίευση των μελετών HERS και WHI, όπου αναφέρεται αύξηση της συχνότητας του καρκίνου της μήτρας και του μαστού καθώς και καρδιαγγειακών συμβαμάτων, υπάρχει επιφυλακτικότητα και σκεπτικισμός σε σχέση με τη θεραπεία αυτή. Για το λόγο αυτό γίνονται προσπάθειες ανεύρεσης εναλλακτικών λύσεων. Στην κατεύθυνση αυτή εντάσσεται και η χρησιμοποίηση των SSRIs για την αντιμετώπιση των εξάψεων (241, 242,243,244,245,246,247,248,249) . Στη δική μας μελέτη είδαμε ότι οι καταθλιπτικές γυναίκες που είχαν έντονες εξάψεις και ελάμβαναν SSRIs, δεν παρατήρησαν μείωση στην ένταση και στη συχνότητα των εξάψεων μετά τη χρήση του φαρμάκου. Αντίθετα, άλλες μελέτες έδειξαν θετικά αποτελέσματα των SSRIs στην αντιμετώπιση των εξάψεων και μάλιστα η North American Menopause Society τα συνιστά για την

αντιμετώπιση των ήπιων ή μέτριων εξάψεων (155). Όμως, στη μελέτη τη δική μας οι γυναίκες που ελάμβαναν SSRIs είχαν μείζονα κατάθλιψη που συνοδευόταν από έντονες εξάψεις και όχι από ήπιες ή μέτριες. Φαίνεται λοιπόν ότι στις έντονες εξάψεις τα SSRIs δεν είναι αποτελεσματικά. Σε ορμονικό επίπεδο βρήκαμε ότι οι γυναίκες που ελάμβαναν τα συγκεκριμένα φάρμακα είχαν χαμηλότερα επίπεδα LH.

Σε σχέση με τους ορμονικούς δείκτες δε βρήκαμε να υπάρχει κάποια διαφορά στα επίπεδα των FSH, LH, E2, DHEAS, τεστοστερόνης, προλακτίνης και προγεστερόνης μεταξύ των καταθλιπτικών και φυσιολογικών περιεμμηνοπαυσιακών γυναικών. Όπως αναφέρθηκε στον τομέα αυτό τα μέχρι τώρα αποτελέσματα ήταν αντιφατικά. Αυτό μπορεί να οφείλεται στο γεγονός ότι το συγκεκριμένο θέμα άπτεται διαφόρων ειδικοτήτων, όπως η ψυχιατρική, η γυναικολογία και η ενδοκρινολογία. Έτσι, σε άλλες μελέτες δεν είναι ακριβής η διάγνωση της κατάθλιψης, σε άλλες μελέτες δεν προσδιορίζεται σωστά η φάση της κλιμακτηρίου και σε άλλες μελέτες δεν εκτιμάται σωστά η ενδοκρινολογική λειτουργία.

Η θυρεοειδική λειτουργία φαίνεται να διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στις διαταραχές της διάθεσης στην κλιμακτήριο. Στην έρευνα μας βρέθηκε ότι η αύξηση της TSH συνδυάζεται με εμφάνιση άγχους στον υπό μελέτη πληθυσμό. Αυτό συνάδει με τη γνωστή συμβολή του υποκλινικού υποθυρεοειδισμού στην εμφάνιση συναισθηματικών διαταραχών. Επίσης, στις καταθλιπτικές που ελάμβαναν SSRIs βρέθηκαν αυξημένες τιμές T3. Σε μελέτες που έχουν γίνει σε πειραματόζωα βρέθηκε ότι η χορήγηση T3 προκαλεί αύξηση των επιπέδων της σεροτονίνης στον εγκέφαλο. Για το λόγο αυτό σε περιπτώσεις κατάθλιψης που είναι ανθεκτική στη θεραπεία με αντικαταθλιπτικά γίνεται ενίσχυση της δράσης του αντικαταθλιπτικού με την προσθήκη T3.

Σχετικά με τις κυτταροκίνες βρήκαμε μία οριακή αύξηση του TNF-α στις καταθλιπτικές και στις αγχώδεις. Αντίθετα, η IL-6 φαίνεται ότι επηρεάζει έμμεσα την εμφάνιση κατάθλιψης, με το να ενισχύει τη συχνότητα και την ένταση των εξάψεων. Δεν παρατηρούνται διαφορές στην τιμή της IL-10 καθώς και των θετικών ή αρνητικών πρωτεϊνών οξείας φάσης μεταξύ καταθλιπτικών και φυσιολογικών γυναικών. Από τη βιβλιογραφία αναφέρεται μία μελέτη που έγινε στην Ιαπωνία και βρήκε αυξημένη συγκέντρωση IL-6 και sIL-6R σε περιεμμηνοπαυσιακές καταθλιπτικές γυναίκες (251). Διαπιστώνουμε λοιπόν ότι υπάρχει μία κινητοποίηση της φλεγμονώδους διεργασίας, η οποία όμως δεν είναι τόσο έντονη όσο στη μείζονα κατάθλιψη γενικά. Αυτό ίσως να οφείλεται στο γεγονός ότι η κατάθλιψη που

εμφανίζεται στην κλιμακτήριο είναι κατά κύριο λόγο ήπια ή μέτρια, με συνέπεια να έχει και διαφορετικό ανοσολογικό προφίλ από τη μείζονα κατάθλιψη.

Επίσης, μελετήσαμε τη σχέση του καπνίσματος με τους ορμονικούς και ανοσολογικούς δείκτες των περιεμμηνοπαυσιακών γυναικών. Βρήκαμε ότι οι καπνίστριες εμφάνιζαν αυξημένα επίπεδα τεστοστερόνης, DHEAS, προλακτίνης και χαμηλά επίπεδα αντιθυρεοειδικών αντισωμάτων TPO-Ab και Tg-Ab.

## **Συμπεράσματα**

Από τα αποτελέσματα της μελέτης αυτής προκύπτουν τα ακόλουθα συμπεράσματα:

1. Σε ορμονικό επίπεδο, η περιεμμηνοπαυσιακή κατάθλιψη και το άγχος δεν εξαρτώνται από τα επίπεδα των γυναικολογικών ορμονών, αλλά φαίνεται να επηρεάζονται από τις θυρεοειδικές ορμόνες.
2. Σε ανοσολογικό επίπεδο δεν παρατηρείται η κλασική φλεγμονώδης αντίδραση της κατάθλιψης με την αύξηση των θετικών πρωτεϊνών και την ελάττωση των αρνητικών πρωτεϊνών οξείας φάσης, καθώς και την αύξηση όλων των φλεγμονωδών κυτταροκινών.

Από τα παραπάνω προκύπτει ότι η περιεμμηνοπαυσιακή κατάθλιψη έχει το δικό της ορμονικό και ανοσολογικό προφίλ. Αυτό σημαίνει ότι η παθοφυσιολογία της κατάθλιψης δε θα πρέπει να μελετάει γενικά την κατάθλιψη, αλλά να εξετάζει ξεχωριστά τα διάφορα είδη της κατάθλιψης, γιατί το καθένα από αυτά φαίνεται ότι έχει τα δικά του χαρακτηριστικά που χρήζουν περαιτέρω μελέτης.



## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

**Σκοπός:** Σκοπός της συγκεκριμένης μελέτης ήταν να διερευνηθούν οι ορμονικές και ανοσιακές μεταβολές που εμφανίζονται στην περιεμμηνοπαυσιακή κατάθλιψη. Η παρούσα μελέτη προσπαθήσε να δώσει απαντήσεις κατά πόσο στις γυναίκες που βρίσκονται στην κλιμακτήριο η εμφάνιση κατάθλιψης οφείλεται στις ορμονικές μεταβολές που χαρακτηρίζουν την περίοδο αυτή και κατά πόσο οι μεταβολές του ανοσιακού συστήματος, μέσω της ενεργοποίησης της διεργασίας της φλεγμονής επιδρούν στην εμφάνιση περιεμμηνοπαυσιακής κατάθλιψης.

**Υλικό και Μέθοδος:** Η έρευνα διεξήχθη στο Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Λάρισας. Η επιλογή του πληθυσμού της μελέτης έγινε από επισκέφτηκαν το Εξωτερικό Ιατρείο Εμμηνόπαυσης της Γυναικολογικής Κλινικής καθώς και τα Εξωτερικά Ιατρεία της Ψυχιατρικής Κλινικής. 107 περιεμμηνοπαυσιακές γυναίκες συμμετείχαν στη μελέτη, από τις οποίες οι 47 ήταν ασθενείς και οι υπόλοιπες 60 ήταν υγιείς μάρτυρες. Όλες κυμαίνονταν μεταξύ 40 και 58 ετών, ενώ η περιεμμηνόπαυση ορίστηκε ως η εμφάνιση διαταραχών εμμήνου ρύσεως για τουλάχιστον 6 μήνες, χωρίς όμως την εμφάνιση αμηνόρροιας για χρονικό διάστημα μεγαλύτερο του έτους. Η διάγνωση της κατάθλιψης έγινε κατόπιν ψυχιατρικής συνέντευξης με βάση τα κριτήρια του ταξινομικού συστήματος ICD-10. Επιπροσθέτως, η κατάθλιψη ορίστηκε με τη βοήθεια της ψυχομετρικής δοκιμασίας, Hamilton Depression Rating Scale (Ham-D 17). Η ίδια διαδικασία ακολουθήθηκε για τον ορισμό μιας τρίτης ομάδας γυναικών, η οποία χαρακτηριζόταν από την εμφάνιση άγχους, δηλαδή με τη βοήθεια ψυχιατρικής συνέντευξης και της ψυχομετρικής δοκιμασίας Hamilton Anxiety Rating Scale (HAM-A). Η ομάδα των καταθλιπτικών γυναικών χωρίστηκε σε δύο υποομάδες ανάλογα με το αν ελάμβαναν ή όχι εκλεκτικούς αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης, που αποτελούν κατηγορία αντικαταθλιπτικών φαρμάκων. Στη συνέχεια έγινε αιμοληψία σε φιαλίδια που περιείχαν EDTA ως αντιπηκτικό. Το δείγμα του αίματος (20 ml) φυγοκεντρήθηκε άμεσα στις 3500 στροφές για 5 λεπτά σε θερμοκρασία δωματίου. Το πλάσμα απομονώθηκε και καταψύχθηκε στους  $-80^{\circ}\text{C}$ , μέχρι να γίνει η ανάλυσή του. Όταν η μελέτη ολοκληρώθηκε, το κατεψυγμένο πλάσμα αποψύχθηκε και στη συνέχεια υπολογίστηκαν οι ορμονικοί και οι ανοσολογικοί δείκτες. Συγκεκριμένα, μετρήθηκαν οι ορμόνες T3, FT4, TSH, FSH, LH, E2, τεστοστερόνη, DHEAS, προγεστερόνη και προλακτίνη, καθώς επίσης και οι ανοσολογικές παράμετροι τρανσφερίνη,  $\alpha_1$ -αντιτρυψίνη, απτοσφαιρίνη, C3, C4, CRP,

TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-10, TgAb, TPOAb. Επιπλέον, εξετάστηκαν τα αγγειοκινητικά συμπτώματα του πληθυσμού, με τη βοήθεια της κλίμακας Menopause Rating Scale (MRS).

**Αποτελέσματα:** Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν ότι (α) Τα αγγειοκινητικά συμπτώματα, δηλαδή οι εξάψεις και οι νυκτερινοί ιδρώτες, παίζουν καθοριστικό ρόλο στην εμφάνιση κατάθλιψης και άγχους στις περιεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. (β) Η θυρεοειδική λειτουργία διαφέρει στις περιεμμηνοπαυσιακές αγχώδεις και καταθλιπτικές από τις φυσιολογικές. Παρατηρείται μία αύξηση της T3, η οποία όμως συνδυάζεται με τη χρήση εκλεκτικών αναστολέων επαναπρόσληψης σεροτονίνης από τις γυναίκες αυτές. Οι αγχώδεις εμφανίζουν αύξηση και της TSH. (γ) Οι ορμονικοί δείκτες που μελετήθηκαν, δηλαδή η FSH, η LH, η E2, η τεστοστερόνη, η DHEAS, η προλακτίνη και η προγεστερόνη, δε διαφέρουν μεταξύ των φυσιολογικών και των καταθλιπτικών ή αγχωδών γυναικών. (δ) Οι πρωτεΐνες οξείας φάσεως, όπως η τρανσφερίνη, η  $\alpha_1$ -αντιτρυψίνη, η απτοσφαιρίνη, ο SAA και η CRP καθώς και οι παράγοντες του συμπληρώματος C3 και C4 δεν παρουσιάζουν διαφορές ανάμεσα στις φυσιολογικές και στις αγχώδεις ή καταθλιπτικές. (ε) Ο TNF- $\alpha$  ήταν αυξημένος στις καταθλιπτικές και στις αγχώδεις, κάτι το οποίο δεν παρατηρήθηκε με την IL-6 οι τιμές της οποίας δε διέφεραν μεταξύ των υπό μελέτη ομάδων. Όμως, η IL-6 ήταν αυξημένη στις γυναίκες που εμφάνιζαν έντονα αγγειοκινητικά συμπτώματα. Δεν παρατηρήθηκαν διαφορές της IL-10 στον πληθυσμό που μελετήθηκε. (στ) Η χορήγηση SSRIs στις γυναίκες που εμφάνιζαν κατάθλιψη και άγχος είχε ως αποτέλεσμα αυξημένες τιμές της T3 και ελαττωμένες τιμές της LH. Οι SSRIs δεν συνετέλεσαν στη μείωση των εξάψεων. (ζ) Οι καπνίστριες του δείγματος εμφάνιζαν υψηλότερες τιμές τεστοστερόνης, DHEAS, προλακτίνης και χαμηλότερες τιμές θυρεοειδικών αντισωμάτων TgAb και TPO-Ab.

**Συμπεράσματα:** Η περιεμμηνοπαυσιακή κατάθλιψη έχει το δικό της ορμονικό και ανοσολογικό προφίλ που τη διαφοροποιεί από τους άλλους τύπους κατάθλιψης. Ίσως, θα ήταν πιο φρόνιμο να μην αντιμετωπίζεται η κατάθλιψη σαν μία ενότητα, αλλά ως μία κλινική οντότητα που διαίρεται σε γνωστούς και καθιερωμένους τύπους, καθένας από τους οποίους χρειάζεται τη δική του προσέγγιση και θεραπεία.

## Abstract

**Aim:** The aim of this study was to investigate the hormonal and immunological changes which take place during perimenopause. The study examined if perimenopausal depression was due to hormonal changes and if the activation of immune system and the presence of inflammation cause depression in perimenopausal women.

**Material and methods:** The research took place in the University Hospital of Larissa. The recruitment consisted of women who visited the Menopausal Department of Gynecological Clinic and the Psychiatric Clinic. 107 perimenopausal women participated in the study, 47 suffering from depression and 60 normal controls. All of them were between the ages 40 and 58 and perimenopause was defined as a history of menstrual cycle irregularity of at least 6 months duration but not longer than 1 year of amenorrhea. The diagnosis of depression was made after a psychiatric interview based in the ICD-10 system. Additionally, depression was defined by the use of Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D 17). The same procedure was followed in order to define a third group of women characterized by the presence of anxiety, with the help of psychiatric interview and the Hamilton Anxiety Rating Scale (HAM-A). The group of depressed women was divided in two subgroups according to taking or not selective serotonin reuptake inhibitors, a class of antidepressant drugs. Blood was drawn into vacutainer tubes containing EDTA as anti-coagulant. Whole blood samples (20 ml) were centrifuged immediately at 3500g for 5 min at room temperature. Plasma was removed and frozen at  $-80^{\circ}\text{C}$  until analysis. When the study finished frozen plasma was taken of the refrigerator and hormonal and immunologic parameters were measured. In detail, the hormones T3, T4, TSH, FSH, LH, E2, testosterone, DHEAS, progesterone and prolactin were measured as also as the immunologic parameters transferrin,  $\alpha_1$ -antitrypsin, haptoglobin, C3, C4, CRP, TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-10, TgAb and TPOab. Moreover, vasomotor symptoms were examined in the population with the Menopause Rating Scale.

**Results:** The results of this study demonstrated the following: (a) Vasomotor symptoms are strongly associated with the presence of perimenopausal depression and anxiety. (b) The levels of T3 are raised in depressed perimenopausal women, especially in those taking SSRIs. TSH is elevated in women suffering from anxiety. (c) The levels of FSH, LH, E2, testosterone, DHEAS, prolactin and progesterone do

not differ between depressed, anxious and normal perimenopausal women. (d) Acute phase proteins such as transferin,  $\alpha_1$ -antitrypsin, haptosferin, SAA, CRP and complement factors C3 and C4 do not show any difference between depressed, anxious and normal perimenopausal women. (e) TNF- $\alpha$  is raised in perimenopausal depression and anxiety, while IL-6 is associated with the presence of vasomotor symptoms and consequently it is linked indirectly to perimenopausal depression and anxiety. The levels of IL-10 are not different between depressed, anxious and normal perimenopausal women. (f) Women taking SSRIs show increased levels of T3 and decreased levels of LH. SSRIs do not reduce vasomotor symptoms. (g) Smokers have higher levels of testosterone, DHEAS and prolactin and lower levels of TgAb and TPOAb.

**Conclusions:** Perimenopausal depression has its own endocrinologic and immulologic profiles which differentiate it from other types of depression. It may be wiser to face depression not as a whole entity, but as a clinical condition with a variety of known and established types which have to be examined and treated separately from each other.

## Βιβλιογραφία

1. Mc Cinlay SM, Brambilla D, Posner J. The normal menopause transition. *Maturitas* 1992; 14: 103-115
2. Soules MR., Sherman S, Parrot E et al. Executive summary: stages of reproductive aging workshop ( STRAW ) . *Fertility and sterility* 2001; 76 : 874-878
3. Mitchell ES, Woods NF. Symptom experiences of midlife women: observations from the Seattle midlife women's health study. *Maturitas* 1996; 25 : 1-10
4. Zapantis G, Santoro N. The menopausal transition : characteristics and management. *Best Practice and Research Clinical Endocrinology and Metabolism* 2003 ; 17: 33-52
5. Kraepelin E. Lecture 1: Introduction : Melancholia, in lectures on clinical psychiatry, edited by Johnston T. New York, Baillere , Tindall and Cox, 1906
6. Winokur G. Depression in the menopause. *Am J Psychiatry* 1973 ; 130:92-93
7. Weissman MM. The myth of involutional melancholia. *JAMA* 1979;242:742-744
8. Hay AG, Bancroft J, Johnstone EC. Affective symptoms in women attending a menopause clinic. *Br J psychiatry* 1994;164:513-516
9. Byrne P. Psychiatric morbidity in a gynecologic clinic: an epidemiological survey. *Br J Psychiatry* 1984; 144:28-34
10. Rasgon N, Shelton S, Halbreich U. Perimenopausal mental disorders: epidemiology and phenomenology. *CNS Spectr* 2005 Jun;10(6):471-8
11. Ballinger CB. Psychiatric morbidity and the menopause: screening of a generation population sample. *Br Med J* 1975;3:344-346
12. Stewart DE, Boydell K, Derzko C, et al. Psychological distress during the menopausal years in women attending a menopausal clinic. *Int J Psychiatry Med* 1992;22:213-220
13. Bungay GT, Vessey MP, Mc Pherson CK. Study of symptoms in middle age with special reference to the menopause. *Br Med J* 1980;281:181-183
14. Bromberger J.T, Matthews K.A, Schott L.L, Brockwell S, Avis N.E, Kravitz H.M, Everson-Rose S.A, Gold E.B, Sowers M, Randolph J.F. Depressive

- symptoms during the menopausal transition: The Study of Women's Health Across the Nation. *J Affect Disord* 2007;103(1-3):267-272
15. Bromberger JT, Assmann SF, Avis NE, Schocken M, Kravitz HM, Cordal A. Persistent mood symptoms in a multiethnic community cohort of pre- and perimenopausal women. *Am J Epidemiol* 2003;158:347-356
  16. Freeman EW, Samuel MD, Liu L, Gracia CR, Nelson DB, Hollander L. Hormones and menopausal status as predictors of depression in women in transition to menopause. *Arch Gen Psychiatry* 2004;61:62-70
  17. Schmidt PJ, Haq N, Rubinow DR. A longitudinal evaluation of the relationship between reproductive status and mood in perimenopausal women. *Am J Psychiatry* 2004;161:2238-2244
  18. Avis NE, Brambilla D, McKinlay SM, Vass K. A longitudinal analysis of the association between menopause and depression. Results from the Massachusetts Women's Health Study. *Ann Epidemiol* 1994;4(3):214-220
  19. Dennerstein L, Dudley E, Burger H. Well-being and the menopausal transition. *J Psychosom Obstet Gynecol* 1997;18(2):95-101
  20. Kaufert PA, Gilbert P, Tate R. The Manitoba Project: a re-examination of the link between menopause and depression. *Maturitas* 1992;14:143-155
  21. Matthews KA, Wing RR, Kuller LH, Meilahn EN, Plantinga P. Influence of the perimenopause on cardiovascular risk factors and symptoms of middle-aged healthy women. *Arch Intern Med* 1994;154(20):2349-55
  22. Busch CM, Zonderman AB, Costa PT. Menopausal transition and psychological distress in nationally representative sample. *J Aging and Health* 1994;6(2):209-228
  23. Smith LN. Causality, menopause and depression: a critical review of the literature. *BMJ* 1996;313:1229-1232
  24. Banger M. Affective syndrome during perimenopause. *Maturitas* 2002;41(S1):S13-S18
  25. Schmidt PJ, Nieman LK, Danaceau MA, Adams LF, Rubinow DR. Differential behavioral effects of gonadal steroids in women with and in those without premenstrual syndrome. *N Eng J Med* 1998;338:209-216
  26. Schmidt PJ, Nieman L, Danaceau MA, Tobin MB, Roca CA, Murphy JH, Rubinow DR. Estrogen replacement in perimenopause related depression: a preliminary report. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183:414-420

27. Soares CN, Almeida OP, Joffe H, Cohen LS. Efficacy of estradiol for the treatment of depressive disorders in perimenopausal women: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry* 2001;58:529-534
28. Richards M, Rubinow DR, Daly RC, Schmidt PJ. Premenstrual symptoms and perimenopausal depression. *Am J Psychiatry* 2006;163:133-137
29. Cohen LS, Soares CN, Joffe H. Diagnosis and management of mood disorders during the menopausal transition. *Am J Med* 2005;118(12B):93S-97S
30. Smith RNJ, Studd JWW, Zamblera D, Holland EFN. A randomized comparison over 8 months of 100 mg and 200 mg twice weekly doses of transdermal estradiol in the treatment of severe premenstrual syndrome. *Br J Obstet Gynecol* 1995;102:475-484
31. Watson NR, Savvas M, Stud JWW, Garnet T, Baber RJ. Treatment of severe premenstrual syndrome with estradiol patches and cyclical oral norethisterone. *Lancet* 1989;2:730-732
32. Watson NR, Stud JWW, Savvas M, Baber RJ. The long term effects of estradiol implant therapy for the treatment of premenstrual syndrome. *Gynecol Endocrinol* 1990;4:99-107
33. Stearns V, Loprinzi CL. New therapeutic approaches for hot flashes in women. *J Support Oncol* 2003;1:11-21
34. Erlik Y, Tataryn IV, Meldrum DR, Lomax P, Bajorek JG, Judd HL. Association of waking episodes with menopausal hot flashes. *JAMA* 1981;245:1741-1744
35. Freedman RR, Roehrs TA. Lack of sleep disturbance from menopausal hot flashes. *Fertil Steril* 2004;82:138-144
36. Kroneneberg F. Hot flashes: epidemiology and physiology. *Ann N Y Acad Sci* 1990;592:52-86
37. Joffe H, Hall JE, Soares CN, et al. Vasomotor symptoms are associated with depression in perimenopausal women seeking primary care. *Menopause* 2002;9:392-398
38. Rubinow DR, Schmidt PJ, Roca CA. estrogen-serotonin interactions: implications of affective regulation. *Biol Psychiatry* 1998;44:839-850
39. Ross LA, Alder EM, Cawood EH, Brown J, Gebbie AE. Psychological effects of hormone replacement therapy: a comparison of tibolone and a sequential estrogen therapy. *J Psychosom Obstet Gynecol* 1999;20:88-96

40. Ozturk O, Eraslan D, Mete HE, Ozsener S. The risk factors and symptomatology of perimenopausal depression. *Maturitas* 2006;55(2):180-186
41. Binfal L, Castelo-Branco C, Blummel JE, Cancelo MJ, Bonilla H, Munoz I, Vergara V, Izaguirre H, Sarra S, Rios RV. Influence of psychosocial factors on climacteric symptoms. *Maturitas* 2004;48:425-431
42. Igarashi M, Saito H, Morioka Y, Oiji A, Nadaoka T, Kashiwakura M. Stress vulnerability and climacteric symptoms : life events, coping behavior and severity of symptoms. *Gynecol Obstet Invest* 2000;49(3):170-8
43. Becker D, Lomranz J, Pines A, Shmotkin D, Nitza E, Bennamitay G, Mester R. Psychological distress around menopause. *Psychosom* 2001;42:252-257
44. Bosworth HB, Bastian LA, Kuchibhatla MN, Steffens DC, McBride MC, Skinner CS, Rimmer BK, Siegler IC. Depressive symptoms, menopausal status and climacteric symptoms in women at midlife. *Psychosom Med* 2001;63:603-608
45. Slavin L, Lee C. Mood and symptom reporting among middle-aged women: the relationship between menopausal status, hormone replacement therapy and exercise participation. *Health Psychol* 1997;16:203-208
46. Blumenthal JA, Babyak MA, Moore KA, Craighead WE, Herman S, Khatri P, Waugh R, Napolitano MA et al. Effects of exercise training on older patients with major depression. *Arch Int Med* 1999;159(19):2349-56
47. Hammar M, Berg C, Lindgren R. Does physical exercise influence the frequency of postmenopausal hot flushes? *Acta Obstet Gynecol Scand* 1990;69:409-412
48. Glassman AH, Helzer JE, Covey LS, Cottler LB, Stetner F, Tipp JE, Johnson J. Smoking, smoking cessation and major depression. *JAMA* 1990;264:1246-9
49. Glassman AH. Cigarette smoking: implication for psychiatric illness. *Am J Psychiatry* 1993;150:546-53
50. Hall SM, Munoz RF, Reus VI, Sees KL. Nicotine, negative affect and depression. *J Consult Clin Psychol* 1993;61:761-7
51. Perez-Stable EJ, Marin G, Marin BV, Katz MH. Depressive symptoms and cigarette smoking among Latinos in San Francisco. *Am J Public Health* 1990;80:1500-2



52. Kaplan GA, Roberts RE, Camacho TC, Coyne JG. Psychosocial predictors of depression: prospective evidence from the Human Population Laboratory Studies. *Am J Epidemiol* 1987;125:206-20
53. Deeks AA. Psychological aspects of menopause management. *Best Practice and Research Clinical Endocrinology and Metabolism* 2003;17:17-31
54. Cagnacci A, Pansini FS, Bacchi-Modena A, Volpe A. The relation of season of birth to severity of menopausal symptoms. *Menopause* 2006;13:700-705
55. Chotai J, Serreti A, Lattuada E, Lorrenzi C, Lilli R. Gene-environment interaction in psychiatric disorders as indicated by season of birth variations in tryptothan hydroxylase (TPH) serotonin transporter (5-HTTLPR) and dopamine receptor (DRD4) gene polymorphisms. *Psychiatr Research* 2003;119:99-111
56. King DE, Cummings D, Whetstone L. Attendance at religious services and subsequent mental health in midlife women. *Int J Psychiatry Med.* 2005;35(3):287-97
57. Osborn M. Depression at the menopause. *Br J Hosp Med* 1984;32:128-129
58. Steiner M, Dunn E, Born L. Hormones and mood: from menarche to menopause and beyond. *Journal of Affective Disorders* 2003;74:67-83
59. Fink G, Summer BE, Rosie R, Grace O, Quinn JP. Estrogen control of central neurotransmission: effect on mood, mental state and memory. *Cell.Mol.Neurobiol.* 1996 ;16 :325-344
60. Summer BE, Fink G. The density of 5-hydroxy-tryptamine 2A receptors in forebrain is increased at proestrus in intact female rats. *Neurosci Lett* 1997;234:7-10
61. Stomati M, Genazzani AD, Petraglia F, Gennazani AR. Contraception as prevention and therapy: sex steroids and the brain. *Eur.J.Contracept.Reprod.Health Care* 1998;3:21-28
62. McEwen BS. Genomic regulation of sexual behavior. *J Steroid Biochem.* 1988;30:179-83
63. Lauber AH, Whalen RE. Muscarinic cholinergic modulation of hypothalamic estrogen binding sites. *Brain Res.* 1988;443:21-26
64. Culig Z, Hobisch A, Cronauer MV, Hittmair A, Radmayr C, Bartch G, Klocker H. Activation of the androgen receptor by polypeptide growth factors and cellular regulators. *World. J. Urol.* 1995;13:285-9

65. Wong M, Thompson T.L, Moss R.I. Nongenomic actions of estrogen in the brain: physiological significance and cellular mechanisms. *Crit. Rev. Neurobiol.* 1996;10:189-203
66. Brann D.W, Hendry L.B, Mahesh V.B. Emerging diversities in the mechanism of action of steroid hormones. *J.Steroid.Biochem.Mol.Biol.*1995;52:113-133
67. Maggi A, Perez J. Role of female gonadal hormones in the CNS. Clinical and experimental aspects. *Life Sci.* 1985;37: 893-906
68. Genazzani R.A, Monteleone P, Gambacciani M. Hormonal influence on the central nervous system. *Maturitas* 2002;43(S1):11-17
69. Rybaczyk AL, Bashaw MJ, Pathak DR, Moody MS, Gilders RM, Holzschu DL. An overlooked connection: serotonergic mediation of Estrogen-related physiology and pathology. *BMC Womens Health.*2005;
70. Rehman HU, Masson EA. Neuroendocrinology of female aging. *Gender Medicine* 2005;2:41-56
71. Payne J.L. The role of estrogen in mood disorders in women. *International Review of Psychiatry* 2003;15:280-290
72. Daly RC, Danaceau MA, Rubinow DR, Schmidt PJ. Concordant restoration of ovarian function and mood in perimenopausal depression. *Am J Psychiatry* 2003;160:1842-1846
73. Zweifel JE, O'Brien WH. A meta-analysis of the effect of hormone replacement therapy upon depressed mood. *Psychoneuroendocrinology* 1997;22(3):189-212
74. Brambilla F, Maggioni M, Ferrari E, Scarone S, Catalano M. Tonic and dynamic gonadotropin secretion in depressive and normothymic phases of affective disorders. *Psychiatry Res.*1990;32:229-239
75. Huerta R, Mena A, Malacara JM, Diaz de Leon J. Symptoms and the menopausal and premenopausal years: their relationship with insulin, glucose, cortisol, FSH, prolactin, obesity and attitudes towards sexuality. *Psychoneuroendocrinology* 1995;20(8):851-864
76. Ballinger SB, Browning MCK, Smith AHW. Hormone profiles and psychological symptoms in perimenopausal women. *Maturitas* 1987;9:235-251
77. Saletu B, Brandstatter N, Metka M, Stamencovic M, Anderer P, Semlitsch HV, Heytmanec G, Huber J, Grunberger J, Linzmayer L, Kurz C, Decker K, Binder

- G, Knogler W, Koll B. Hormonal, syndromal and EEG mapping studies in menopausal syndrome patients with and without depression as compared with controls. *Maturitas* 1996;23:91-105
78. Ballinger S. Stress as a factor in lowered estrogen levels in the early postmenopause. *Ann NY Acad Sci* 1990;592:95-113
  79. Cawood EHH, Bancroft J. Steroid hormones, the menopause, sexuality and well-being of women. *Psychol. Med.*1996;26:925-936
  80. Barrett-Connor E, von Muhlen D, Laughlin GA, Kripke A. Endogenous levels of dehydroepiandrosterone sulfate, but not other sex hormones, are associated with depressed mood in older women: the Rancho Bernardo study. *J. Am. Geriatr. Soc.* 1999;47:685-691
  81. Schmidt PJ, Murphy JH, Haq N, Danaceau MA, Simpson St. Clair L. Basal plasma hormone levels in depressed perimenopausal women. *Psychoneuroendocrinology* 2002;27:907-920
  82. Guthrie JR, Dennerstein L, Franz CP, Hopper JL, Burger HG. Hot flushes, menstrual status, and hormone levels in population based sample of midlife women. *Obstet Gynecol* 1996;88:437-42
  83. Harlow BL, Wise LA, Otto MW, Soares CN, Cohen LS. Depression and its influence on reproductive, endocrine and menstrual cycle markers associated with perimenopause: the Harvard Study of Mood and Cycles. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60:29-36
  84. Lambert-Messerlian GM, Harlow BL. The influence of depression, Body Mass Index and smoking on serum Inhibin B levels in Late Reproductive-Aged Women. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2006;91(4):1496-1500
  85. Rohr UD. The impact of testosterone imbalance on depression and women's health. *Maturitas* 2002;41(S):25-46
  86. Harsh V, Meltzer-Brody S, Rubinow DR, Schmidt PJ. Reproductive aging, sex steroids and mood disorders. *Harv Rev Psychiatry* 2009;17:87-102
  87. Esposito S, Prange AJ, Golden RN. The Thyroid Axis and Mood Disorders: Overview and Future Prospects. *Psychopharmacology Bulletin*1997;33(2):205-17
  88. Haddow JE, Palomaki GE, Allan WC, Williams JR, Knight GJ, Gagnon G, O'Heir CE, Mitchell ML, Hermos RJ, Waisbren SE, Faix JD, Klein RZ.

- Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *N Eng J Med* 1999;341:549-555
89. Henley WN, Koehnle TJ. Thyroid hormones and the treatment of depression: An examination of basic hormonal actions in the mature mammalian brain. *Synapse* 1997;27:36-44
  90. Fountoulakis KN, Kantartzis S, Siamouli M, Panagiotidis P, Kaprinis S, Iakovides A, Kaprinis G. Peripheral thyroid dysfunction in depression. *The World Journal of Biological Psychiatry* 2006;7(3):131-137
  91. Schindler AE. Thyroid function and postmenopause. *Gynecol Endocrinol* 2003;17(1):79-85
  92. Akande E.O. Plasma concentration of gonadotropins, estrogens and progesterone in hypothyroid women. *Br J Obstet Gynecol* 1975;82:552-556
  93. Akande E.O, Anderson DC. Role of sex-hormone-binding-globulin in hormonal changes and amenorrhea in thyrotoxic women. *Br J Obstet Gynecol* 1975;82:557-561
  94. Sabia S, Fournier A, Mesrine S, Boutron-Ruault MC, Clavel-Chapelon F. Risk factors for onset of menopausal symptoms. Results from a large cohort study. *Maturitas* 2008;60:108-121
  95. Taylor MAR, Chapman C, Hayter CJ. The effect of altering thyroid hormone concentration on plasma gonadotropins in postmenopausal women. *Br J Obstet Gynecol* 1977;84:254-257
  96. Bottiglionni F, de Aloysio D, Nicoletti G, Mauloni M, Mantuano R, Capelli M. A study of thyroid function in the pre- and post-menopause. *Maturitas* 1983;5:105-114
  97. Gulseren S, Gulseren L, Hekimsoy Z, Cetinay P, Ozen C, Tokatlioglu B. Depression, anxiety, health related quality of life and disability in patients with overt and subclinical thyroid dysfunction. *Arch Med Research* 2006;37:133-139
  98. Guimaraes JMN, Lopes C, Baima J, Sichieri R. Depression symptoms and hypothyroidism in a population-based study of middle-aged Brazilian women. *J Affect Disorders* 2009; article in press(doi:10.1016/j.jad.2008.12.012)
  99. Ladenson P. Diagnosis of Hypothyroidism. In: BRAVERMAN L & UTIGER RD, ed. *Werner and Ingbars The Thyroid*, 8th ed. Philadelphia, PA: Lippincott-Williams & Wilkins Publishers, 2000;8:439-469

100. Chueire VB, Romaldini JH, Ward LS. Subclinical hypothyroidism increases the risk for depression in the elderly. *Archives of Gerontology and Geriatrics* 2007;44:21-28
101. Custro N, Scafidi V, Baido R, et al. Subclinical hypothyroidism resulting from autoimmune thyroiditis in female patients with endogenous depression. *J Endocrinol Invest* 1994;17:641-646
102. Dayan CM, Daniels GH. Chronic autoimmune thyroiditis. *N Eng J Med* 1996;335:99-107
103. Laske C, Zank M, Klein R, Stransky L, Batra A, Buchkremer G, Schott K. Autoantibody reactivity in serum of patients with major depression, Schizophrenia and healthy controls. *Psychiatry Research* 2008;83-86
104. Bunevicius R, Peceliuniene J, Mickuviene N, Bunevicius A, Pop VJ, Girdl Girdler SS. Mood and thyroid immunity assessed by ultrasonographic Imaging in a primary health care. *J Affect Disorders* 2007;97:85-90
105. Pop VJ, Maartens LH, Leusink G, van Son MJ, Knotterus AA, Ward M, Metcalfe R, Weetman AP. Are autoimmune thyroid dysfunction and depression related?
106. Engum A, Bjoro T, Mykletun A, Dahl AA. Thyroid autoimmunity, depression and anxiety; are there any connections? An epidemiological study of a large population. *J Psychosom Res* 2005;59:263-268
107. Hennessey JV, Jackson IMD. The interface between thyroid hormones and psychiatry. *Endocrinologist* 1996;6:214-223
108. Harris B, Othman S, Davies JA et al. Association between postpartum thyroid dysfunction and thyroid antibodies and depression. *BMJ* 1992;305:152-156
109. McCoy SJB, Beal JM, Payton ME, Stewart AL, DeMers AM, Watson GH. Postpartum thyroid measures and depressive symptomatology: a pilot study. *J Am Osteopath Assoc* 2008;108:503-507
110. Abraham J, Milev R, Stuart Lawson J. T3 augmentation of SSRI resistant depression. *J Affect Disorders* 2006;91:211-215
111. Cooper-Kazaz R, Apter JT, Cohen R, Karagichev L, Muhammed-Moussa M, Gruper D, Drori T, Newman ME, Sackheim HA, Glaser B, Lerer B. Combined treatment with sertraline and liothyronine in major depression: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry*

2007;64:679-688

112. Nemeroff CB. Augmentation regimens for depression. *J Clin Psychiatry* 191;52(S):21-27
113. Aronson R, Offman HJ, Joffe RT, Naylor CD. Triiodothyronine augmentation in the treatment of refractory depression. A meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry* 1996;53:842-848
114. Altshuler LL, Bauer M, Frye MA, Gitlin MJ, Mintz J, Szuba MB, et al. Does thyroid supplementation accelerate tricyclic antidepressant response? A review and meta-analysis of the literature. *Am J Psychiatry* 2001;158:1617-1622
115. Lifschytz T, Gur E, Lerer B, Newman M. Effects of triiodothyronine and fluoxetine on 5-HT<sub>1A</sub> and 5-HT<sub>1B</sub> autoreceptor activity in rat brain: regional differences. *J Neurosci Methods* 2004;140:133-139
116. Kirkegaard C, Faber J. The role of thyroid hormones in depression. *Eur J Endocrinol* 1998;138:1-9
117. Williams MD, Harris R, Dayant CM, Evans J, Gallacher J, Ben-Shlomo Y. Thyroid function and the natural history of depression: findings from the Prospective study (CaPS) and a meta-analysis. *Clin Endocrinol* 2009;70:484-492
118. Forman-Hoffman V, Philibert R.A. Lower TSH and higher T4 levels are associated with current depressive syndrome in young adults. *Acta Psychiatr Scand* 2005:1-8
119. Brouwer JP, Appelhof BC, Hoogendijk WJG, Huyser J, Endert E, Zucketo C, Schene AH, Tijssen JGP, Van Dyck R, Wiersinga WM, Fliers E. Thyroid and adrenal axis in major depression : a controlled study in outpatients. *Eur J Endocrinol* 2005 ;152 :185-191
120. Sandrini M, Vitale G, Vergoni AV, Ottani A, Bertolini A. Effect of acute and chronic treatment with triiodothyronine on serotonin levels and serotonergic receptor subtypes in rat brain. *Life Sciences* 1996;58:1551-1559
121. Baumgartner A, Campos-Barros A, Gaio U, Hassenius C, Frege I, Meinhold H. Effects of lithium on thyroid hormone metabolism in rat frontal cortex. *Biological Psychiatry* 1994;36:771-774
122. Campos-Barros A, Meinhold H, Stula M, Muller F, Kohler R, Eravci M, Putzien O, Baumgartner A. The influence of desimipramine on thyroid

- hormone metabolism in rat brain. *J Pharmacol Exp Theurapeutics* 1994;268:1143-1152
123. Baumgartner A, Campos-Barros A, Gaio U, Hessenius C, Fleschner A, Meinhold H. Carbamazepine affects triiodothyronine production and metabolization in rat hippocampus. *Life Sciences* 1994;54:401-407
  124. Baumgartner A, Dubeyko M, Campos-Barros A, Eravci M, Meinhold H. Subchronic administration on fluoxetine to rats affects triiodothyronine production and deiodination in regions of the cortex and in the limbic forebrain. *Brain Research* 1994;635:68-74
  125. Campos-Barros A, Kohler R, Muller F, Eravci M, Meinhold H, Wesserman W, Baumgartner A. The influence of sleep deprivation on thyroid hormone metabolism in rat frontal cortex. *Neurosci Letters* 1993;162:145-148
  126. D.V.Iosifescu, P.F.Renshaw. 31P-Magnetic Reasonance Streptoscopy and thyroid hormones in major depressive disorder: toward a bioenergetic mechanism in depression? *Harv Rev Psychiatry* 2003;11(2):51-63
  127. Shelton RC, Winn S, Ekhatore N, Loosen PT. The effects of antidepressants on the thyroid axis in depression. *Biol Psychiatry* 1993;33(2):120-6
  128. Eker SS, Akkaya C, Sarandol A, Cangur S, Sarandol E, Kirli S. Effects of various antidepressants on serum thyroid hormone levels in patients with major depressive disorder. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 2008;32:955-961
  129. Gambi F, De Berardis D, Sepede G, Campanella D, Galliani N, Carano A, et al. Effect of mirtazapine on thyroid hormones in adult patients with major depression. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2005;18(4):737-44
  130. Sauvage M.F, Marquet P, Rousseau A, Raby C, Buxeraud J, Lachatre G. Relationship between psychotropic drugs and thyroid function : a review. *Toxicol Applied Pharmacology* 1998 ;149 :127-135
  131. Sullivan GM, Hatterer JA, Herbert J, Chen X, Roose SP, Attia E, Mann J, Marangell L, Goetz R, Gorman J. Low levels of Transthyretin in the CSF of depressed patients. *Am J Psychiatry* 1999;156:710-715
  132. Sullivan GM, Mann JJ, Oquendo MA, Cooper TB, Gorman JM. Low Cerebrospinal fluid transthyretin levels in depression: correlations with suicidal ideation and low serotonin function. *Biol Psychiatry* 2006;60:500-50
  133. Juang KD, Wang SJ, Lu SR, Fuh JL. Hot flashes are associated with

- psychological symptoms of anxiety and depression in peri- and post- but not premenopausal women. *Maturitas* 2005;52:119-126
134. Woods NF, Mitchell ES. Pathways to depressed mood for midlife women: Observations from the Seattle Midlife Women's Health Study. *Research in Nursing and Health* 1997;20:119-129
  135. Freedman RR, Norton D, Woodward S, Cornelissen G. Core body temperature and circadian rhythm of hot flashes in menopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:2354-2358
  136. Avis NE, Crawford SL, McCinlay SM. Psychosocial, behavioral and health factors related to menopause symptomatology. *Women's Health* 1997;3:103-120
  137. Ho SC, Chan SG, Yip YB, Cheng A, Yi Q, Chan C. Menopausal symptoms and symptom clustering in Chinese women. *Maturitas* 1999;33:219-227
  138. Hilditch Jr, Chen S, Norton PG, Lewis J. Experience of menopausal symptoms by Chinese and Canadian women. *Climacteric* 1999;2:164-173
  139. Smith G, Waters WE. An epidemiological study of factors associated with perimenopausal hot flashes. *Public Health* 1983;97:347-351
  140. James CE, Breeson AJ, Kovacs g, et al. The symptomatology of the climacteric in relation to hormonal and cytological factors. *Br J Obstet Gynecol* 1984;91:56-62
  141. Gold EB, Sternfeld B, Kelsey JL, et al. Relation of demographic and lifestyle factors to symptoms in a multi-racial-ethnic population of women 40-55 years of age. *Am J Epidemiol* 2000;152:463-473
  142. Molnar GW. Body temperature during menopausal hot flashes. *J Appl Physiol* 1975;38:499-503
  143. Kronenberg F, Barnard RM. Modulation of menopausal hot flashes by ambient temperature *J Therm Biol* 1992;17:43-49
  144. Whiteman MK, Staropoli CALengenberg PW, McCarter RJ, Kjerulff KH, Flaws JH. Smoking, body mass and hot flashes in midlife women. *Obstet Gynecol* 2003;101:264-272
  145. Schwingl PJ, Hulka BS, Harlow SD. Risk factors for menopausal hot flashes. *Obstet Gynecol* 1994;84:29-34
  146. Freedman RR, Woodward S. Core body temperature during menopausal hot flashes. *Fertil Steril* 1996;65:1141-1144



147. MacLennan A, Lester S, Moore V. Oral estrogen replacement therapy versus placebo for hot flushes (Cochrane Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2001;1:CD002978
148. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. *JAMA* 2002;288:58-66
149. Hulley S, Furberg C, Barret-Connor E, et al. for the HERS Research Group. Noncardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: Heart and Estrogen/progestin Replacement Study follow-up (HERS II). *JAMA* 2002;288:49-57
150. Grady D, Herrington D, Bittner V, et al, for the HERS Research Group. Cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: Heart and Estrogen/progestin Replacement Study follow-up (HERS II). *JAMA* 2002;288:49-57
151. Shumaker SA, Legault C, Rapp SR, et al, for the WHIMS Investigators. Estrogen plus progestin and the incidence of dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: the Women's Health Initiative Memory Study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003;289:2651-2662
152. Wassertheil-Smoller S, Hendrix SL, Limacher M. Effect of estrogen plus progestin on stroke in postmenopausal women: the Women's Health Initiative: a randomized trial. *JAMA* 2003;289:2673-2684
153. Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer Rd, et al, for the WHI investigators. Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women: the Women's Health Initiative randomized trial. *JAMA* 2003;289:3243-3253
154. Chahal HS, Drake WM. The endocrine system and ageing. *J Pathol* 2007;211(2):173-180
155. North American Menopause Society. Treatment of menopause-associated vasomotor symptoms: position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2004;11(1):11-33
156. Hemmie H.G. Berendsen. The role of serotonin in hot flushes, *Maturitas* 2000;36:155-164
157. Allen LA, Dobkin RD, Moore-Boohar E, Woolfolk RL. Cognitive behavior therapy for menopausal hot flashes: two case reports. *Maturitas* 2006;54:95-

158. Bertschy G, De Ziegler D, Bianchi-Demichelli F. Mood disorders in perimenopausal women: hormone replacement or antidepressant therapy? *Rev Med Suisse* 2005;1(33):2155-6
159. Soares C, Almeida OP, Joffe H, Cohen LS. Efficacy of estradiol for the treatment of depressive disorders in perimenopausal women: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatr* 2001;58:529-534
160. Epperson CN, Wisner KL, Yamamoto B. Gonadal steroids in the treatment of mood disorders. *Psychosom Med* 1999;61:676-697
161. Grigoriadis S, Kennedy SH. Role of estrogen in the treatment of depression. *Am J Therapeutics* 2002;9:503-509
162. Ushiroyama T, Ikeda A, Ueki M. Evaluation of double-blind comparison of fluvoxamine and paroxetine in the treatment of depressed outpatients in menopause transition. *J Med* 2004;35(1-6):151-162
163. Freeman MP, Hill R, Brumbach BH. Escitalopram for perimenopausal depression: an open-label pilot study. *J Womens Health* 2006;15(7):857-861
164. Joffe H, Groninger H, Soares CN, Nonacs R, Cohen LS. An open trial of mirtazapine in menopausal women with depression unresponsive to estrogen replacement therapy. *J Womens Health Gend Based Med* 2001;10:999-1004
165. Ladd CO, Newport DJ, Ragan KA, Loughhead A, Stowe ZN. Venlafaxine in the treatment of depressive and vasomotor symptoms in women with perimenopausal depression. *Depression and Anxiety* 2005;22:94-97
166. Graziotin A, Serafini A. Depression and the menopause : why antidepressants are not enough ? 2009;15(2):76-81
167. Rasgon NL, Altshuler LL, Fairbanks LA, Dunkin JJ, Davtayan C, Elman S, Rapkin AJ. Estrogen replacement therapy in the treatment of major depressive disorder in perimenopausal women. *J Clin Psychiatry* 2002;63(S7):45-48
168. Alexander JL. Quest for timely detection and treatment of women with depression. *J Manag Care Pharm* 2007;13(9):S3-S11
169. Tam LW, Parry BL. Does estrogen enhance the antidepressant effect of fluoxetine? *J Affect Disorders* 2003;77:87-92
170. Camarena EE, Rivera NMV, Berlanga C, Guasti AF. Reduction in the latency of action of antidepressants by 17- $\beta$  estradiol in the forced swimming test. *Psychopharmacol* 2008;201:351-360

171. Payne JL, Palmer JT, Joffe H. A reproductive subtype of depression : conceptualizing models and moving towards etiology. *Harv Rev Psychiatr* 2009;17:72-86
172. Gylstrom ME, Schreiner PJ, Harlow BL. Perimenopause and depression: strength of association, causal mechanisms and treatment recommendations. *Best Practice and Research Clinical Obstetrics and Gynecology* 2007;21(2):275-292
173. McIntyre RS, Konarski JZ, Grigoriadis S, Fan NC, Mancini DA, Fulton KA, Stewart DE, Kennedy SH. Hormone Replacement Therapy and antidepressant prescription patterns: a reciprocal relationship. *CMAJ* 2005;172(1):57-59
174. Levy BT, Ritchie JM, Smith E, Gray T, Zhang W. Physician specialty is significantly associated with hormone replacement therapy use. *Obstet Gynecol* 2003;101:114-122
175. Inan I, Kelekci F, Yilmaz B. Psychological effects of tibolone and sequential estrogen-progesterone therapy in perimenopausal women. *Gynecol Endocrinol* 2005;20(2):64-67
176. Smith RS. The macrophage theory of depression. *Med Hypotheses* 1991;35(4):298-306
177. Maes M, Smith R, Scharpe S. The monocyte-T-lymphocyte hypothesis of major depression. *Psychoneuroendocrinol* 1995;20:111-116
178. Schiepers O.J.G, Wischers M.C, Maes M. Cytokines and major depression. *Progress in Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry* 2005;29:201-217
179. Muller N, Schwarz M,J. A psychoneuroimmunological perspective to Emil Kraepelin's dichotomy. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2008;258(S2):97-106
180. Sluzewska A, Rybakowski J, Bosmans E, Sobieska M, Berghmans R, Maes M, Wiktorowicz K. Indicators of immune activation in major depression. *Psychiatry Research* 1996;64:161-167
181. Anisman H, Merali Z, Hayley S. Neurotransmitter, peptide and cytokine processes in relation to depressive disorder: Comorbidity between depression and neurodegenerative disorders. *Progress in Neurobiology* 2008;85:1-74

182. Dunn A.J, Swiergiel A.H, de Beaurepaire R. Cytokines as mediators of depression : What can we learn from animal studies ? *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 2005;29:891-909
183. Maes M, Delange J, Ranjan R, Meltzer H.Y, Desnyder R, Cooremans W, Scharpe S. Acute phase proteins in schizophrenia, mania and major depression: modulation by psychotropic drugs. *Psychiatry Research* 1997;66:1-11
184. Berk M, Wade A.A, Kuschke R.H, O'Neill-Kerr A. Acute phase proteins in major depression. *Journal of Psychosomatic Research* 1997;43(5):529-534
185. Maes M, Scharpe S, Meltzer HY, Bosmans E, Suy E, Calabrese J, Cosyns P. Relationships between interleukin-6 activity, acute phase proteins and function of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in severe depression. *Psychiatry Res* 1993;49(1):11-27
186. Maes M. A review on the acute phase response in major depression. *Rev Neurosci* 1993;4(4):407-416
187. Maes M. Evidence for an immune response in major depression : a review and hypothesis. *Prog Neuropsychopharmacol & Biol Psychiat* 1995;19:11-38
188. Maes M, De Meester I, Verkerk R, De Medts P, Wauters A, Vanhoof G, Vandoolaeghe E, Neels H, Scharpe S. Lower serum dipeptyl peptidase IV activity in treatment resistant major depression: relationships with immune-inflammatory markers. *Psychoneuroendocrinol* 1997;22(2):65-78
189. Raison C.L, Capuron L, Miller A.H. Cytokines sing the blues : inflammation and the pathogenesis of depression. *Trends in Immunology* 2006;27:24-31
190. Suarez E.C, Krishnan P.R, Lewis J.G. The relation of severity of depressive symptoms to monocyte-associated proinflammatory cytokines and chemokines in apparently healthy men. *Psychosomatic Medicine* 2003;65:362-268
191. Pollac Y, Yirmiya R. Cytokine-induced changes in mood and behaviour: implications for “ depression due to a general medical condition”, immunotherapy and antidepressive treatment. *International Journal of Neuropsychopharmacology* 2002;5:398-399
192. Myers J.S. Proinflammatory cytokines and sickness behavior: implications for depression and cancer-related symptoms. *Oncology Nursing Forum* 2008;35(5):802-807

193. Charlton B.G. The malaise theory of depression: major depressive disorder is sickness behavior and antidepressants are analgesic. *Medical Hypotheses* 2000;54(1):126-130
194. Maes M, Yirmiya R, Noraberg J, Brene S, Hibbeln J, Perini G, Kubera M, Bob P, Lerer B, Maj M. The inflammatory and neurodegenerative (I&ND) hypothesis of depression: leads for future research and new drug developments in depression. *Metab Brain Dis* 2009;24:27-53
195. Maes M. The cytokine hypothesis of depression: inflammation, oxidative and nitrosative stress (IO&NS) and leaky gut as new targets for adjunctive treatments in depression. *Neuro Endocrinol Lett* 2008;29(3):2877-291
196. Szuster-Ciesielska A, Stotwinska M, Stachura A, Marmurowska-Michalowska H, Dubas-Slemp H, Bojarska-Unak A, Kandefer-Szersen M. Accelerated apoptosis of blood leucocytes and oxidative stress in blood of patients with major depression. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 2008;32:686-694
197. Garcia-Bueno-B, Caso J.R, Leza J.C. Stress as a neuroinflammatory condition in brain: Damaging and protective mechanisms. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 2008;32:1136-1151
198. Oxenkrug G.F. Genetic and hormonal regulation of tryptophan-kynurenine metabolism. Implications for vascular cognitive impairment, major depressive disorder and aging. *Ann. NY. Acad. Sci.* 2007;1122:35-49
199. Leonard B.E, Myint A. The psychoneuroimmunology of depression. *Human Psychopharmacol Clin. Exp.* 2009;DOI :10.1002/hup
200. Miura H, Ozaki N, Sawada M, Isobe K, Ohta T, Nagatsu T. A link between stress and depression : Shifts in the balance between the kynurenine and serotonin pathways of tryptophan metabolism and the etiology and pathophysiology of depression. *Stress* 2008;11(3):198-209
201. Black P.H. Immune system-Central Nervous System interactions: Effect and immunomodulatory consequences of immune system mediators on the brain. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 1994;38(1):7-12
202. Stone E.A, Lin Y, Quartermain D. A final common pathway for depression ? Progress toward a general conceptual framework. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 2008;32:508-524

203. Gold PW, Chrousos GP. Organization of the stress system and its dysregulation in melancholic and atypical depression: high vs low CRH/NE states. *Molecular Psychiatry* 2002;7:254-275
204. Anisman H, Hayley S, Turrin N, Merali Z. Cytokines as a atressor: implications of depressive illness. *International Journal of Neuropsychopharmacology* 2002;5:357-373
205. Maes M, Van Bockstaele D.R, Van Gastel A, Song C, Schotte C, Neels H, DeMeester I, Scharpe S, Janca A. The effects of psychological stress on leucocyte subset distribution in humans: evidence of immune activation. *Neuropsychobiology* 1999;39:1-9
206. Miller A.H. Maletic V, Raison C.L. Inflammation and its discontents: the role of cytokines in the pathophysiology of major depression. *Biol Psychiatry* 2009 Article in press
207. Capuron L and Dantzer R. Cytokines and depression: the need for anew paradigm. *Brain, Behavior and Immunity* 2003;17:S119-S124
208. Himmerich H, Fulda S, linseisen J, Seiler H, Wolfram G, Himmerich S, Gedrich K, kloiber S, Lucae S, Ising M, Uhr M, Holsboer F, Pollmacher T. Depression, comorbidities and the TNF- $\alpha$  system. *Eur Psychiatry* 2008;23:421-429
209. Calder P.C. n-3 Polyunsaturated fatty acids, inflammation and inflammatory diseases. *Am J Clin Nutr* 2006;83(S):1505-1519
210. Maes M. Major depression and activation of the inflammatory response system. *Advances in experimental and medical biology* 1999;461:25-46
211. Lin PY, Su KP. A meta-analytic review of double-blind, placebo-controlled trials of antidepressant efficacy of omega-3 fatty acids. *J Clin Psychiatry* 2007;68(7):1056-1061
212. Dinan T, Siggins L, Scully P, O'Brien S, Ross P, Stanton C. Investigating the inflammatory phenotype of major depression: focus on cytokines and polyunsaturated fatty acids. *Journal of Psychiatric Research* 2009;43:471-476
213. Maes M, Vandoolaeghe E, Neels H, Demedts P, Wauters A, Meltzer HY, Altamura C, Desnyder R. Lower serum zinc in major depression is a sensitive marker of treatment resistance and of the immune/inflammatory response in that illness. *Biol Psychiatry* 1997;42(5):349-358

214. Pasic J, Levy W.C, Sullivan M.D. Cytokines in depression and heart failure. *Psychosomatic Medicine* 2003;65:181-193
215. Rao JS, Lee HJ, Rapoport SI, Bazinet RP. Mode of action of mood stabilizers : is the arachidonic acid cascade a common target ? *Mol Psychiatry* 2008;13(6):585-596
216. Kubera M, Maes M, Kenis G, Kim YK, Lason W. Effects of serotonin and serotonergic agonists and antagonists on the production of tumor necrosis factor  $\alpha$  and interleukin-6. *Psychiatry research* 2005;134:251-258
217. Simmons D.A and Broderick P.A. Cytokines, stressors and clinical depression: Augmented adaptation responses underlie depression pathogenesis. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 2005;29:793-807
218. Connor T.J and Leonard B.E. Depression, stress and immunological activation: the role of cytokines in depressive disorders. *Life Sciences* 1998;7:583-606
219. Miller A.H. Mechanisms of cytokine-induced behavioral changes: Psychoneuroimmunology at the translational interface. *Brain, Behavior and Immunity* 2009;23:149-158
220. Dunn A.J. Effects of cytokines and infections on brain neurochemistry. *Clin Neurosci Res* 2006;6(1-2):52-68
221. Wischers M and Maes M. The psychoneuroimmuno-pathophysiology of cytokine-induced depression in humans. *International Journal of Neuropsychopharmacology* 2002;5:375-388
222. Khairova R.A, Machado-Vieira R, Du J, Manji H.K. A potential role for pro-inflammatory cytokines in regulating synaptic plasticity in major depressive disorder. *International Journal of Neuropsychopharmacology* 2009;1-18 doi: 10.1017/S1461145709009924
223. Maletic V, Robinson M, Oakes T, Ivengar S, Ball SG, Russel J. Neurobiology of depression: an integrated view of key findings. *Int J Clin Practice* 2007;61(12):2030-2040
224. Kennis G and Maes M. Effects of antidepressants on the production of cytokines. *International Journal of Neuropsychopharmacology* 2002;5:401-412

225. O'Brien S.M, Scott L.V, Dinnan T.G. Cytokines: abnormalities in major depression and implications for pharmacological treatment. *Hum Psychopharmacol Clin Exp* 2004;19:397-403
226. Szuster-Ciesielska A, Tustanowska-Stachura A, Slotwinska M, Marmurowska-Michalowska H, Kandefer-Szerszen M. In Vitro immunoregulatory effects of antidepressants in healthy volunteers. *Polish Journal of Pharmacology* 2003;55:353-362
227. Kubera M, Lin A-H, Kenis G, Bosmans E, Van Bockstaele D, Maes M. Anti-inflammatory effects of antidepressants through suppression of the interferon- $\gamma$ /interleukin-10 production ratio. *J Clin Psychopharmacol* 2001;21(2):199-206
228. Basterzi A.D, Aydemir C, Kisa C, Aksaray S, Tuzer V, Yazici K, Goka E. IL-6 levels decrease with SSRI treatment in patients with major depression. *Hum Psychopharmacol Clin Exp* 2005;20:473-476
229. Obuchowicz E, Kowalski J, Labuzek K, Krysiak R, Pendzich J, Herman Z.S. Amitriptyline and nortriptyline inhibit interleukin-1 $\beta$  and tumour necrosis factor- $\alpha$  release by a rat mixed glial and microglial cell cultures. *International Journal of Neuropsychopharmacology* 2005;8:1-9
230. Reynolds J.L, Ignatowski T.A, Sud R, Spengler R.N. An antidepressant mechanism of desipramine is to decrease Tumor Necrosis Factor- $\alpha$  production culminating in increases in noradrenergic neurotransmission. *Neuroscience* 2005;133:519-531
231. Taler M, Bar M, Korob I, Lomnitski L, Baharav E, Grunbaum-Novak N, Weizman A, Gil-Ad I. Evidence for an inhibitory immunomodulatory effect of selected antidepressants on rat splenocytes: Possible relevance to depression and hyperactive-immune disorders. *Int Immunopharmacol* 2008;8:526-533
232. Eller T, Vasar V, Shlik J, Maron E. Pro-inflammatory cytokines and treatment response to escitalopram in major depressive disorder. *Progress in Neuropsychopharmacology & Biological Psychiatry* 2008;32:445-450
233. Tousoulis D, Drolas A, Antoniadis C, Vasiliadou C, Marinou K, Latsios G, et al. Antidepressive treatment as a modulator of inflammatory process in patients with heart failure: Effects on proinflammatory cytokines and acute phase protein levels. *Int J Cardiol* 2008 article in press



234. Castanon N, Leonard B.E, Neveu P.J, Yirmiya R. Effects of antidepressants on cytokine production and actions. *Brain, Behavior and Immunity* 2002;16:569-574
235. Huang Y-Y, Peng C, Yang Y, Wu C, Hsu W, Wang H, Chan K, Chou Y, Chen S, Chang Y. Desipramine activated Bcl-2 expression and inhibited lipopolysaccharide-induced apoptosis in hippocampus-derived adult neural stem cells. *J Pharmacol Sci* 2007;104:61-72
236. O'Sullivan J, Ryan K.M, Curtin N.M, Harkin A, Connor T.J. Noradrenaline reuptake inhibitors limit neuroinflammation in rat cortex following a systemic inflammatory challenge: implications for depression and neurodegeneration. *International Journal of Neuropsychopharmacology* 2008;1-13
237. Charlton B.G. The malaise theory of depression: major depressive disorder is sickness behavior and antidepressants are analgesics. *Medical Hypotheses* 2000;54(1):126-130
238. Yashui T, Uemura H, Tomita J, Miyatani Y, Yamada M, Kuwahara A et al. Association of interleukin-8 with hot flashes in Premenopausal, Perimenopausal and Postmenopausal women and bilateral oophorectomized women. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(12):4805-4808
239. Cioffi M, Esposito K, Vietri MT, Gazzerro P, D'Auria A, Ardovino I, Puca GA, Molinari AM. Cytokine pattern in postmenopause. *Maturitas* 2002;41:187-192
240. Berg G, Ekerfelt C, Hammar M, Lindgren R, Matthiesen L, Ernerudh J. Cytokine changes in postmenopausal women treated with estrogens: a placebo controlled study. *Am J Reprod Immunol* 2002;48:63-69
241. Stearns V, Loprinzi CL. New therapeutic approaches for hot flashes in Women. *J Support Oncol* 2003;1(1):11-21
242. Fugate SE, Church CO. Nonestrogen treatment modalities for vasomotor symptoms associated with menopause. *Ann Pharmacother* 2004;38(9):1482-1499
243. Nelson HD, Vesco KK, Haney E, Fu R, Nedrow A, Miller J, Nikolaidis C, Walker M, Humphrey L. Nonhormonal therapies for menopausal hot flashes: systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2006;295(17):2057-71
244. Cheema D, Coomarasamy A, El-Toukhy T. Non-hormonal therapy of postmenopausal vasomotor symptoms: a structure evidence-based review. *Arch*

Gynecol Obstet 2007;276(5):463-469

245. Stearns V. Serotonergic agents as an alternative to hormonal therapy for the treatment of menopausal vasomotor symptoms. *Treat Endocrinol* 2006;5(2):83-87
246. Loprinzi CL, Stearns V, Barton D. Centrally active nonhormonal hot flash therapies. *Am J Med* 2005;118(S12B):118-123
247. Albertazzi P. Non-estrogenic approaches for the treatment of climacteric symptoms. *Climacteric* 2007;10(S2):115-120
248. Albertazzi P. Noradrenergic and setotnergic modulation to treat vasomotor Symptoms. *J Br Menopause Soc* 2006 ;12(1):7-11
249. Barton DL, Loprinzi CL, Novotny P, Shanafelt T, Sloan J, Wahner-Roedler D, Rummans TA, Christensen B, Dakhil SR, Martin LS. Pilot evaluation of citalopram for the relief of hot flashes. *J Support Oncol* 2003;1(1):47-51
250. Ushiroyama D, Ikeda A, Ueki M. Elevated plasma interleukin-6 (IL-6) and Soluble IL-6 receptor concentrations in menopausal women with and without depression. *Int J Gynecol Obstet* 2002;79:51-52



